FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE N° 396

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Louis LOTTE

Né le 1er Mars 1922, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 15 *Juin* 1948

RECHERCHES

SUR

L'ACIDE PYRUVIQUE SANGUIN

LA PYRUVICÉMIE DES HÉPATIQUES

(Travail du Centre de Recherches de l'Hôpital Foch)

Président : M. MOLLARET, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **LOTTE.**

Prénom : **Jean-Louis.**

Date de soutenance : 15 Juin 1948.

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque.)

LOTTE (Jean-Louis). — Recherches sur l'acide pyruvique sanguin. La Pyruvicémie des hépatiques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 83 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

LOTTE (Jean-Louis). — Recherches sur l'acide pyruvique sanguin. La Pyruvicémie des hépatiques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 83 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

LOTTE (Jean-Louis). — Recherches sur l'acide pyruvique sanguin. La Pyruvicémie des hépatiques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 83 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

LOTTE (Jean-Louis). — Recherches sur l'acide pyruvique sanguin. La Pyruvicémie des hépatiques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 83 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Louis LOTTE
Né le 1er Mars 1922, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 15 *Juin* 1948

RECHERCHES
SUR
L'ACIDE PYRUVIQUE SANGUIN
LA PYRUVICÉMIE DES HÉPATIQUES

(Travail du Centre de Recherches de l'Hôpital Foch)

Président : M. MOLLARET, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. VELTER.
Clinique ophtalmologique	PORTES.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles)
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE. BASSET. DE GAUDART D'ALLAINES. FUNCK-BRENTANO. GATELLIER. MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY. BOULIN. CHEVALLIER. COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES. HAGUENAU. MOLLARET. MOUQUIN. TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGÉS DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

LE DOCTEUR F. LOTTE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Ancien Chef de Clinique de la Faculté de Médecine de Paris

Ancien Assistant de Dermato-Vénérologie de l'Hôpital Saint-Louis

A MA MERE

A MA TANTE

MADEMOISELLE S. LAMOTTE

A MA FEMME

A LA MEMOIRE DE MA MARRAINE

A Monsieur le Professeur Pierre MOLLARET

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard
Chef de Service à l'Institut Pasteur

Qui nous a fait l'honneur de vouloir bien accepter la présidence de cette thèse.

Au Docteur J. MARCHE

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

Dont les recherches sont à l'origine de ce travail, qu'il a guidé de sa compétence et de ses conseils.

Il lui est dédié en témoignage de reconnaissance et d'amitié.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONDOR.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LIAN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT.

MONSIEUR LE DOCTEUR EVEN.

MONSIEUR LE DOCTEUR HUBER.

MONSIEUR LE DOCTEUR RAVINA.

INTRODUCTION

Tous les biochimistes considèrent l'acide pyruvique comme l'un des plus importants parmi les métabolites intermédiaires.

Ce sont les études entreprises depuis le début du siècle sur la physiologie et la chimie des cellules vivantes qui ont permis de mieux connaître l'intimité des phénomènes métaboliques et ont mis en évidence le rôle majeur de l'acide pyruvique, qui apparaît toujours à leurs phases essentielles.

L'acide pyruvique fut étudié d'abord dans les laboratoires rompus à ces recherches. A la suite des remarquables travaux de PETERS, LOHMAN et SCHUSTER, il est apparu que, sous forme de diphosphate ou de pyrophosphate, la thiamine est indispensable pour que la décarboxylation de l'acide pyruvique puisse s'opérer normalement. De fait, l'une des premières manifestations de la carence en vitamine B^1 est une accumulation anormale d'acide pyruvique dans le sang, le cœur et l'encéphale des animaux d'expérience.

A la suite de ces recherches expérimentales, PLATT et LU eurent l'idée de doser l'acide pyruvique dans les urines, puis dans le sang des sujets carencés et spécialement des malades atteints de béri-béri. Il est, en effet, extrêmement facile de doser dans l'urine l'acide pyruvique et, d'une façon plus générale, les corps carboxylés dont le groupement CO peut être bloqué par le bisulfite de sodium en solution acide, comme l'ont montré CLIFT et COOK. L'élimination urinaire de ces composés, appelés « bisulfite binding substances » (B. B. S.) par les auteurs de langue anglaise, a été étudiée par de nombreux auteurs. En France, diverses publications ont été consacrées

à cette question (VAILLE et LAPLANE, SERVANTIE, PARAF, UZAN et GUNEPAIN). Les recherches cliniques, en accord avec les données expérimentales (BANERGI et HARIES, HARPER et DEUEL) ont montré que l'excrétion des B. B. S. s'accroît notablement lorsque les réserves tissulaires en vitamine B^1 sont en voie d'épuisement et qu'elle se rapproche rapidement de la normale sous l'influence de l'invitamination.

Toutefois, comme tous les tests urinaires, cette épreuve est justiciable de nombreuses critiques, la principale étant la variabilité de l'excrétion urinaire d'un sujet à l'autre et, chez un même sujet, d'un moment à l'autre. C'est pourquoi les auteurs anglo-saxons, à la suite de PLATT et LU, ont préféré doser l'acide pyruvique dans le sang où, chez le sujet normal, au repos et à jeun, son taux est d'une remarquable fixité. La plupart des méthodes de dosage utilisées dérivent de celle mise au point par LU en 1939; avec les diverses techniques utilisées, *les résultats obtenus sont remarquablement concordants.*

Actuellement, on peut dire que la pyruvicémie est une des constantes du sang dont l'étude offre le plus d'intérêt et dont l'évaluation est relativement aisée. En effet, de multiples travaux, provenant presque tous des pays anglo-saxons, ont montré que le dosage de la pyruvicémie offre non seulement de l'intérêt pour reconnaître les carences en vitamine B^1, mais aussi pour déceler les troubles du métabolisme et, en particulier, du métabolisme glucidique. Les publications de R.-D. WILLIAMS, de KLEIN et ELSOM, de BUEDING et WORTIS, de STOTZ, de FRIEDMANN et de leurs collaborateurs sont, à ce point de vue, d'un grand intérêt.

En France, les recherches consacrées à l'acide pyruvique sanguin chez l'homme ont leur origine au Centre de Recherches de l'Hôpital Foch où elles ont été entreprises en 1942, sous la direction du Professeur agrégé GOUNELLE.

Le travail princeps, d'ordre essentiellement technique, (recherches sur la stabilisation et le dosage de l'acide pyruvique dans le sang. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 24, 357, 1942) est dû à Mlle A. VINET et à M. Y. RAOUL. Il fournit une méthode de dosage rigoureuse, qui, sauf quelques modifications peu impor-

tantes, fut constamment utilisée au cours des recherches que nous rapportons.

Les publications ultérieures de MM. GOUNELLE, BACHET et de Mlle MARNAY (*C. R. Soc. Biol.*, 139, 166 et 362, 1945), de M. MARCHE et de Mlle MARNAY (*Bull. Assoc. Etudes physiopath. du Foie et de la Nutrition*, 1, 157, 1945; 2, 127, 1946), ont montré l'intérêt biologique et clinique des dosages d'acide pyruvique sanguin.

Les recherches de M. MARCHE et de Mlle MARNAY en particulier, ont eu pour but de préciser les variations normales et pathologiques de la pyruvicémie et ont mis en évidence les importantes modifications qu'elle subit chez les hépatiques. Leur exposé est l'objet de cette thèse. Nous tenons à remercier le Docteur MARCHE, chef de clinique à la Faculté, qui nous a fourni tous les documents utiles pour sa réalisation et nous a constamment guidé de ses conseils.

CHAPITRE I

BIOCHIMIE DE L'ACIDE PYRUVIQUE

L'acide pyruvique est un α céto-acide de formule suivante : CH^3 CO COOH; son rôle biochimique apparaît comme exceptionnellement important. Dans son récent ouvrage, DE DUVÉ déclare qu'il mérite le nom de « plaque tournante des trois métabolismes ».

Il suffit d'analyser les phases essentielles du métabolisme énergétique pour se convaincre que cette image exprime une indiscutable vérité.

***

Les besoins énergétiques de l'organisme sont couverts par les grands principes : *glucides, lipides* et *protides.*

Les glucides sont, par excellence, les facteurs énergétiques et le glucose peut être considéré comme le combustible essentiel des organismes vivants. Toutefois, les lipides et, à un moindre degré, les protides, sont également des sources d'énergie. Chacun de ces principes a son métabolisme propre, mais tous concourent à former du glucose, qui est le principal aliment des tissus. En outre, des termes de passage sont connus entre les diverses substances, glucidiques, lipidiques et protidiques; ces termes de passage gravitent tous autour de l'acide pyruvique, qui occupe une position centrale, au carrefour des différents métabolismes. Les données théoriques que nous allons exposer, aussi schématiquement que possible, en fournissent l'évidente démonstration.

I. — LE METABOLISME DU GLUCOSE

Le glucose utilisé par l'organisme provient d'une part des glucides alimentaires, hydrolysés par les sucs digestifs, résorbés par les villosités intestinales et stockés par le foie sous forme de glycogène (glycogénèse), d'autre part des lipides et des protides alimentaires et tissulaires, transformés en glycogène au niveau du foie (néo-glycogénèse).

Mac Leod a dit que le glucose est le « charbon de la vie » (the fuel of life). Pratiquement, tous les organes consomment plus ou moins de glucose. Toutefois, les muscles, grands consommateurs d'énergie, sont aussi les principaux consommateurs de glucose et c'est à leur niveau que le métabolisme de ce corps a été le mieux étudié.

1) L'utilisation du glucose par le muscle.

Le glycogène constitue la réserve d'énergie du muscle; son utilisation se fait selon deux cycles chimiques, l'un *aérobie* qui aboutit à CO^2 et H^2O, l'autre *anaérobie* dont le terme est l'acide lactique.

A. — *Métabolisme anaérobie.*

Le cycle effectué en anaérobie est le mieux connu, grâce aux travaux mémorables de Meyerhof et de Parnas.

Au point de vue biologique, le catabolisme glucidique s'opère grâce à l'intervention constante de l'acide phosphorique et l'on peut distinguer trois étapes essentielles dans le catabolisme anaérobie :

a) fragmentation de la grosse molécule de glycogène en des molécules d'hexoses : elle s'opère par fixation de PO^{4---} sur le glycogène, formant l'hexose monophosphate;

b) scission de l'hexose en deux molécules de triose : elle s'opère par fixation de PO^{4---} sur l'hexose monophosphate, formant l'hexose diphosphate qui se scinde en deux molécules de triose monophosphate (intervention de la zymohexase);

c) réaction d'oxydo réduction : elle porte d'abord sur l'un des deux trioses phosphates, l'aldéhyde phospho-glycérique, qui est oxydé en acide phosphopyruvique; en même temps se produit une réduction de l'autre triose phosphate, la phosphodioxyacétone, qui est transformée partiellement en phosphoglycérol. Le phosphoglycérol est hydrolysé en PO^{4---} inorganique et en glycérol, chaînon important dans la transformation des glucides en lipides. L'acide phospho-pyruvique est déphosphorylé en acide pyruvique, qui est alors réduit en acide lactique.

« La déphosphorylation de l'acide phospho-pyruvique constitue fonctionnellement une réaction essentielle de la dégradation glucidique » (DE DUVÉ).

Cette réaction fondamentale, qui n'est possible qu'en présence d'ions Mg^{++}, s'opère par fixation directe du groupement PO^{4---} sur l'acide adénylique et aboutit, de ce fait, à la *resynthèse de l'acide adénosine-triphosphorique* (A. T. P.), qui joue un rôle majeur dans la contraction musculaire.

Le terme du catabolisme anaérobie est l'acide lactique. La réduction de l'acide pyruvique en acide lactique n'est possible qu'en présence de cozymase (coenzyme I) intervenant comme transporteur d'hydrogène. Depuis les travaux de WARBURG, on sait que l'amide de l'acide nicotinique (vitamine PP) joue un rôle fondamental comme groupement prosthétique de la cozymase. Les coenzymes sont en effet constitués par l'association d'un nucléotide purique (adénine + d-ribose + molécule d'ac. phosphorique) et d'un nucléotide pyridinique (amide nicotinique + d-ribose + une ou deux molécules d'ac. phosphorique), et c'est l'amide nicotinique qui joue le rôle essentiel dans le transport d'hydrogène, en liaison avec le système du ferment jaune où s'intègre la vitamine B^2.

L'équilibre réversible cozymase oxydée (CO) — cozymase réduite (COH^2) est, en ce qui concerne le métabolisme du muscle, d'une extrême importance. Il intervient, en effet, non seulement dans la transformation acide pyruvique-acide lactique, mais aussi dans celle du triose-phosphate en acide phosphoglycérique, de l'acide citrique en acide céto-glutarique.

B. — *Métabolisme aérobie.*

Le problème de l'oxydation directe du glycogène, en aérobiose, soulève encore d'âpres discussions et n'a pas trouvé de solution satisfaisante. Un fait paraît acquis : il ne se forme jamais d'acide lactique en aérobiose. Pour beaucoup de biochimistes, avec PARNAS, la dégradation aérobie du glycogène serait possible, suivant exactement la même voie que le catabolisme anaérobie; toutefois l'acide pyruvique ne serait pas réduit en acide lactique; il serait oxydé immédiatement, aux dépens de l'oxygène.

En fait, le cycle des réactions effectuées en aérobie est essentiellement un *processus de récupération* : 80 % de l'acide lactique accumulé dans le muscle au cours du catabolisme anaérobie est resynthétisé en glycogène; les 20 % restant sont oxydés (MEYERHOF).

a) *La resynthèse du glycogène par le muscle à partir de l'acide lactique paraît certaine, mais son mécanisme est mal connu.* Selon les travaux les plus récents, il y aurait simplement inversion de la plupart des réactions intermédiaires du catabolisme; la réversibilité de la plupart des réactions a d'ailleurs été démontrée « in vitro ». Le problème de la rephosphorylation de l'acide pyruvique est le plus discuté mais cette réaction a pu être observée « in vitro », sur de la purée musculaire, couplée avec une oxydation portant sur l'acide pyruvique, l'acide malique ou l'acide lactique (KALCKAR, FERDMAN et EPSTEIN). D'après DE DUVÉ, *la phosphorylation de l'acide pyruvique serait possible, à condition qu'un système oxydant soit présent.*

b) *L'oxydation de l'acide lactique exige sa retransformation en acide pyruvique.* C'est l'inversion de la réaction terminale du catabolisme anaérobie, la cozymase étant réduite en déhydrocozymase. L'hydrogène ainsi « prélevé » est transporté par une série de « transporteurs d'hydrogène » jusqu'à un système oxydant qui assure son union avec l'oxygène et donne naissance à l'eau, produit ultime de l'oxydation.

L'hydrogène enlevé à l'acide lactique par la cozymase peut être métabolisé suivant plusieurs voies; l'une des plus impor-

tantes est le *système des acides dicarboxyliques en C4*, découvert par SZENT GYORGYI. Il s'agit des acides oxalacétique, malique, fumarique et succinique, dont l'intérêt biochimique est d'autant plus important qu'ils apparaissent aussi comme intermédiaires au cours de la dégradation de l'acide pyruvique.

Le système des acides décarboxyliques intervient d'ailleurs comme réducteur en même temps que le système des cytochromes dont les atomes de fer agissent comme transporteurs d'électrons.

L'oxydation de l'acide pyruvique, qui fait suite à l'oxydation de l'acide lactique, se fait selon de multiples mécanismes.

La plus classique et la plus importante parmi les voies qui conduisent à la disparition oxydative de l'acide pyruvique est la *décarboxylation*, découverte par LOHMANN, en 1930, au cours de ses recherches sur la fermentation alcoolique en anaérobiose. Cette décarboxylation, qui donne de l'aldéhyde acétique, se fait selon l'équation classique :

$$CH^3\ CO\ COOH \rightarrow CH^3\ COH + CO^2$$

Cette réaction a un véritable intérêt « historique » car, deux ans plus tard, ANHAGEN montra que cette réaction est catalysée par un enzyme de la levure, la carboxylase, qui n'est active qu'en présence d'un co-ferment, la co-carboxylase. Or, en 1937, LOHMANN et SCHUSTER, ayant réussi à isoler ce ferment à l'état pur, cristallisé, l'identifièrent avec le *pyrophosphate de thiamine, forme biologiquement active de la vitamine B1*. Peu après, les recherches de PETERS et de ses collaborateurs, confirmées par de nombreux expérimentateurs, démontraient de façon définitive que l'ester pyrophosphorique de la thiamine joue un rôle fondamental dans le métabolisme de l'acide pyruvique et qu'une accumulation tissulaire d'acide pyruvique est le stigmate majeur de la carence en vitamine B1.

Les recherches biochimiques de LIPMAN, KREBS et EGGLESTON, BARRON, MILA et CAPRARO ont actuellement démontré que la réaction de décarboxylation de LOHMAN est beaucoup plus complexe qu'elle n'apparaît sur le schéma classique et que

les dérivés acétiques et CO^2 n'apparaissent qu'au terme de la dégradation, progressive et complexe, de l'acide pyruvique.

Selon KREBS et EGGLESTON, le premier stade serait non pas une décarboxylation, mais au contraire une carboxylation, l'acide pyruvique étant transformé en acide oxalacétique, suivant l'équation :

$$CH^3\ CO\ COOH + CO^2 \rightarrow COOH\ CH^2\ CO\ COOH$$

Cette réaction serait catalysée par la carboxylase, dont les constituants sont une protéine, un métal (magnésium) et une molécule de pyrophosphate de thiamine.

Que la dégradation de l'acide pyruvique débute par une décarboxylation ou, au contraire, par une carboxylation, il n'en reste pas moins vrai que les phases ultérieures font apparaître les acides dicarboxyliques en C^4 et le cycle de l'acide citrique dont le rôle biochimique s'avère de plus en plus intéressant. On admet actuellement qu'au terme de ces diverses réactions, *sur deux molécules d'acide pyruvique utilisées, l'une est régénérée et l'autre est entièrement oxydée.*

Ajoutons que la dégradation n'est pas le sort constant de l'acide pyruvique; non seulement il peut être retransformé en glycogène, mais il peut participer à la synthèse des graisses et des protéines.

2) L'UTILISATION DU GLUCOSE PAR LES AUTRES ORGANES.

Tous les organes métabolisent du glucose et, au niveau de tous les tissus, le processus de phosphorylation apparaît comme essentiel, qu'il s'agisse de dégradation glucidique, de glycogénèse ou de synthèse lipido-protidique.

Les réactions biochimiques connues ne se différencient guère de celles que nous avons décrites au niveau du muscle, *faisant toujours apparaître l'acide pyruvique comme un métabolite des plus importants, au carrefour des divers métabolismes.*

Toutefois, certaines réactions s'observent, surtout au niveau de certains organes. Ainsi, *le foie* joue un rôle majeur

dans les phénomènes d'amination et de transamination, dans la synthèse des graisses; *le tissu conjonctif* paraît capable de former des graisses à partir de tous les intermédiaires de la dégradation glucidique; *le cœur,* au contraire des autres organes, emprunte surtout son énergie aux graisses et utilise plus d'acide lactique que de glucose.

Le glucose, dont la dégradation est la principale source d'énergie pour les organes vivants, peut être fourni par les lipides et les protides. Dans certaines circonstances, ce processus de néoglycogénèse peut jouer un rôle majeur. Au cours de cette transformation des lipides et protides en glucose, qui s'effectue surtout au niveau du foie, l'acide pyruvique apparaît encore comme un métabolite de première importance.

II. — LA NEOGLYCOGENESE

La néoglycogénèse peut se faire à partir des protides et surtout des lipides.

1) La néoglycogénèse a partir des lipides.

Chez l'animal rendu diabétique par pancréatectomie, les réserves lipidiques périphériques disparaissent, cependant qu'apparaissent une hyperlipémie et une surcharge graisseuse du foie. C'est ce syndrome que Geelmuyden a décrit sous le nom de « fettwanderung ». Selon cet auteur, la pénurie glucidique détermine une mobilisation des lipides périphériques, qui sont acheminés vers le foie, où ils s'accumulent pour être transformés en glucose. De nombreuses recherches sont venues confirmer cette conception, en particulier celles de Vendeg (1938) et de Barret, Best et Ridout (1938). C'est le mécanisme de cette néoglycogénèse à partir des lipides qui présente pour nous le principal intérêt :

a) *le glycérol* peut certainement être transformé en glucose : il se produit une phosphorylation en glycérophosphate, puis une inversion de la réaction de Cannizaro :

2 trioses-phosphates $\rightleftharpoons$ acide phospho-glycérique + phosphoglycérol

et passage au glucose par l'intermédiaire de l'hexose monophosphate;

b) *les acides gras* peuvent aussi se transformer en glucose. La démonstration en a été faite par de nombreux biochimistes en ce qui concerne les acides gras à nombre impair de carbones dits « glycogènes », qui fournissent de l'acide propionique par oxydation; toutefois, ces acides gras semblent ne pas intervenir dans la constitution des graisses naturelles. Les acides gras à nombre pair de carbones, dits « cétogènes », paraissent donc jouer le rôle majeur dans la génèse du glucose à partir des lipides.

Le mécanisme de cette transformation est encore discuté; d'assez nombreuses expériences prouvent que le foie est capable de transformer les lipides en glucose, mais les réactions chimiques qui y président sont assez mal connues.

De multiples hypothèses ont été émises. Certaines ne font pas intervenir les corps acétoniques :

-ω-oxydation de VERKARDE, transformant les acides pairs en acides impairs, dont la β-oxydation subséquente donnerait naissance à l'acide propionique, qui est glycoformateur, par oxydation en acide pyruvique.

— formation d'acide succinique à partir des acides gras par β-oxydation bilatérale ou ω-oxydation de l'acide butyrique, puis transformation de l'acide succinique en acide pyruvique, par l'intermédiaire des acides dicarboxyliques.

Plus nombreuses sont celles qui font intervenir les corps acétoniques, proposant des mécanismes chimiques variés *qui comportent tous des oxydations successives et mènent invariablement à l'acide pyruvique.*

2) LA NÉOGLYCOGÉNÈSE A PARTIR DES PROTIDES.

La néoglycogénèse aux dépens des protides est un fait expérimental, indiscutable. Son siège est le foie et ce sont les réserves protidiques de cet organe qui sont d'abord utilisées; les

travaux de BERG ont en effet démontré qu'il existe dans les cellules hépatiques d'importantes enclaves protéiques, qui disparaissent au cours du jeûne. Donc, pour peu que la néoglycogénèse hépatique se prolonge, le foie doit faire appel aux réserves protidiques périphériques, dont le transport par voie sanguine se manifeste par une hyperaminoacidémie.

Comme les matériaux immédiats de la néoglycogénèse à partir des protides sont les acides aminés, on s'est beaucoup attaché à déterminer le pouvoir glycoformateur des divers acides aminés. On a été ainsi conduit à distinguer des acides aminés glycogènes (alanine, sérine, cystine, proline, acide glutamique, acide aspartique, arginine et, peut-être glycocolle) et des acides aminés cétogènes (leucine, tyrosine, phénylalanine, hydroxyproline).

Le mécanisme chimique de la transformation en glucose des acides aminés glycogènes est encore à l'étude.

Le premier stade de cette transformation est une *désamination* : il y aurait transamination préalable avec l'acide α-cétoglutarique puis désamination de l'acide glutamique ainsi formé. Par désamination, l'alanine, l'acide aspartique et l'acide glutamique fournissent respectivement les acides pyruvique, oxalacétique et α-céto-glutarique, dérivés normaux du métabolisme glucidique qui peuvent, par simple inversion des réactions, redonner glucose et glycogène.

On connaît moins bien le détail des réactions qui assurent la transformation en glucose des autres acides aminés glycogènes, mais il est probable qu'ils se remanient pour donner soit de l'alanine, soit de l'acide aspartique, soit de l'acide glutamique et arriver à l'acide pyruvique.

III. — LE PROBLEME DES CORPS ACETONIQUES

Comme le souligne DE DUVÉ, « peu de dérivés métaboliques ont fait l'objet de plus de discussions et de spéculations que les corps dits acétoniques ».

Les corps acétoniques sont : l'acide β-oxybutyrique, l'acide diacétique et l'acétone. *Actuellement, ils sont considérés comme*

les dérivés normaux du métabolisme. Elaborés comme le glucose au niveau du foie, ils servent, comme lui, à alimenter les tissus périphériques en matériaux énergétiques.

Les besoins énergétiques d'un organe normalement alimenté sont assurés en majeure partie par les glucides alimentaires et par la glycogénèse hépatique; la cétogénèse joue un rôle secondaire.

Par contre, dès qu'il y a pénurie glucidique et que l'organisme est obligé de faire appel exagéré aux protides et surtout aux lipides pour couvrir ses dépenses, la cétogénèse et son équivalent périphérique, la cétolyse, prennent une importance prépondérante. Cette hypercétogénèse s'accompagne d'hyperacétonémie et d'acétonurie, pouvant, dans certaines circonstances, provoquer l'acidose et ses manifestations cliniques.

Les substances cétogènes sont, comme nous l'avons vu, avant tout des acides gras à nombre pair d'atomes de carbone et, à un moindre degré, certains acides aminés. Cependant, pour de nombreux biochimistes, la plupart des métabolites pourraient, dans certaines conditions, se transformer en corps acétoniques.

Depuis les recherches classiques de KNOOP, DAKIN, EMBDEN (1906-1908), on sait que le siège principal de la cétogénèse se situe dans le foie.

On a pensé pendant longtemps que le foie assure normalement *l'oxydation complète des acides gras* et que les corps acétoniques sont les intermédiaires obligatoires de cette dégradation qui se ferait par le processus de la β-oxydation de KNOOP. Dans ces conditions, il suffirait que la quantité d'acides gras à catabolyser devienne trop importante et qu'il y ait déficit de glucose, pour qu'une β-oxydation incomplète détermine l'apparition des corps acétoniques. Il est en effet classique d'admettre que l'oxydation des corps acétoniques fait intervenir des réactions couplées avec l'oxydation du glucose, qui aurait une action cétolytique (« les graisses brûlent au feu des hydrates de carbone »).

L'opinion actuelle est totalement différente. Tout d'abord, la théorie de la β-oxydation est très discutée et l'on pense que

d'autres mécanismes peuvent réaliser la dégradation des acides gras (ω-oxydation; β-oxydation bilatérale; déshydrogénation).

Surtout, *la majorité des physiologistes n'admet plus l'action cétolytique du glucose.* Les recherches de SOSKIN et LÉVINE, de CAPRARO et MILA, en particulier, ont en effet formellement démontré que les corps cétoniques ne sont pas des substances pathologiques issues d'un métabolisme dévié, mais des métabolites normaux.

Leur rôle physiologique apparaît considérable puisqu'ils pourraient couvrir normalement 45 % du total des oxydations de l'organisme (BARNES et WICK, 1940-1941). Les muscles, en particulier, seraient de grands consommateurs de corps acétoniques et tireraient de leur oxydation une grande partie de leur énergie. Le mécanisme biochimique de cette oxydation est encore à l'étude, mais, d'ores et déjà, *il paraît s'identifier avec le processus d'oxydation finale des glucides, l'acide pyruvique occupant encore une position clé entre les deux métabolismes qui peuvent passer, de façon réversible, de l'un à l'autre.*

Par l'intermédiaire de l'acide acétique et de l'acide succinique, les corps acétoniques rejoignent l'acide pyruvique et, comme l'ont montré les expériences de UTEVSKY (1941), in vitro, les tissus musculaires et hépatiques sont capables de transformer partiellement l'acide pyruvique en corps acétoniques.

En ce qui concerne le mécanisme de production des corps cétoniques à partir des acides aminés, deux voies ont été reconnues : pour les acides aminés aliphatiques (leucine et isoleucine) désamination et décarboxylation conduisent à l'acide isovalérique puis à l'acide butyrique; pour les acides aminés cycliques (phénylalanine et tyrosine), les termes de passage seraient l'acide phényl-pyruvique et l'acide acétyl-acétique.

Les conclusions de DE DUVÉ paraissent fort judicieuses : « Au lieu d'une oxydation couplée des corps acétoniques et des dérivés glucidiques, on doit admettre plutôt que les uns et les autres interviennent en proportion variable pour assurer l'écoulement des mêmes produits finaux par une voie oxydative

commune ». Lorsque les apports glucidiques couvrent les besoins énergétiques de l'organisme, le métabolisme suit sa voie normale. Lorsqu'il fait défaut, la néoglycogénèse et la cétogénèse interviennent, et « faute de glucose, les tissus mangent des corps cétoniques » (DE DUVÉ).

IV. — LE PASSAGE DES GLUCIDES EN LIPIDES ET PROTIDES

Nous avons vu que les lipides et les protides peuvent fournir de l'énergie par les processus de la néoglycogénèse et de la cétogénèse. Inversement, il est prouvé que le passage est possible des glucides aux lipides et aux protides.

Là encore, ce sont les substances intermédiaires du métabolisme glucidique et, spécialement l'acide pyruvique, qui sont les termes de passage entre les différents métabolismes.

1) PASSAGE DES GLUCIDES AUX PROTIDES.

Les travaux récents des biochimistes, réalisés en grande partie avec des isotopes radioactifs, ont prouvé que les dérivés des glucides peuvent être incorporés dans les substances protidiques suivant deux mécanismes : la *transamination* et l'*amination*.

a) *La transamination.*

La fixation d'azote se fait au prix d'une désamination; il y a échange de groupements fonctionnels entre un acide α-cétonique et un acide α-aminé. Des enzymes interviennent dans cette réaction, qui est réversible (transaminases de POLONOVSKI).

Selon BRAUNSTEIN et KRITSMANN, qui ont décrit la transamination en 1937, la réaction aurait une portée très générale et s'appliquerait à un grand nombre d'acides aminés. On admet comme certain que l'alanine et son équivalent cétonique, l'acide pyruvique, peuvent être transaminés. On pense égale-

ment que les acides aspartique et α-céto-glutarique subissent la transamination.

Ces trois couples jouent donc un rôle fondamental dans le métabolisme, spécialement en ce qui concerne le passage des glucides aux protides et inversement, réalisant entre les deux cycles « une sorte de canevas commun » (DE DUVÉ).

b) *L'amination.*

Il s'agit d'une véritable synthèse des acides aminés par fixation d'azote sur les dérivés glucidiques. Les travaux déjà anciens de KNOOP tendaient à prouver que l'organisme est capable de réaliser la synthèse réductrice des acides aminés à partir d'acides cétoniques et d'ammoniaque. Von EULER et ses collaborateurs ont pu la réaliser in vitro à partir de l'acide α-céto-glutarique. Les plus récentes recherches faites au moyen d'azote isotopique, tendent à confirmer cette vue.

2) PASSAGE DES GLUCIDES AUX LIPIDES.

On admet unanimement que la synthèse des graisses peut s'opérer aux dépens des glucides. Ceux-ci peuvent former *glycérol* et *acides gras.*

a) *Le glycérol.*

C'est un dérivé normal du métabolisme glucidique (réaction de dismutation interne des trioses phosphates de CANNIZARO).

b) *Les acides gras.*

Ils sont certainement synthétisés à partir des dérivés glucidiques mais le mécanisme est complexe.

L'acide pyruvique serait à l'origine, SMYKE ayant constaté une synthèse des lipides à son dépens chez la levure. Il y aurait décarboxylation en aldéhyde acétique, *avec intervention de la vitamine* B^1 (phosphothiamine = codécarboxylase), puis condensation des dérivés en C^2 (aldéhyde et acide acétique).

Enfin, les corps acétoniques participent très probablement aussi à la synthèse lipidique à partir des glucides.

Au total, tous ces faits démontrent qu'il est vain de distinguer formellement les métabolismes glucidique, lipidique et protidique dans le cadre du métabolisme énergétique.

CONCLUSION

Cet exposé sommaire des principaux aspects du métabolisme énergétique montre que tous les principes y participent, *que l'acide pyruvique est un des métabolites essentiels,* que les facteurs vitaminiques constitutifs du complexe B jouent un rôle extrêmement important.

En effet, les notions suivantes méritent d'être retenues :

1) Le métabolisme du glucose par le muscle, qui représente l'aspect le plus important et le mieux connu du métabolisme énergétique, est en grande partie conditionné par les phénomènes de phosphorylation et d'oxydo-réduction réversibles, qui se produisent au stade de l'acide pyruvique.

a) Au terme du cycle anaérobie, la déphosphorylation de l'acide pyruvique et la réduction de l'acide pyruvique en acide lactique est une réaction fondamentale : elle permet la resynthèse de l'A. T. P.

b) Au départ du cycle aérobie, l'acide pyruvique reparaît : 80 % de l'acide lactique formé par la dégradation glucidique est retransformé en glycogène, après oxydation donnant l'acide pyruvique, et phosphorylation de ce dernier; les 20 % qui ne sont pas récupérés subissent une oxydation dégradative, donnant comme premier intermédiaire l'acide pyruvique, dont une partie sera dégradée et l'autre servira à la resynthèse des glucides, lipides et protides.

Les vitamines PP, B^2, B^1, sont indispensables au déroulement normal de ces réactions, comme précurseurs et groupements prosthétiques de la cozymase, du ferment jaune et de la co-carboxylase.

2) Le métabolisme des glucides au niveau des différents tissus met en œuvre les mêmes réactions que le muscle : le processus de phosphorylation et les phénomènes d'oxydo-réduction jouent un rôle majeur.

L'acide pyruvique apparaît toujours comme l'un des plus importants parmi les métabolites intermédiaires, principalement au niveau du foie, grand laboratoire de l'organisme, qui règle les différents métabolismes. La glycogénèse, la néo-glycogénèse et la cétogénèse, processus essentiels du métabolisme énergétique, sont en grande partie son œuvre et c'est dans le foie que l'acide pyruvique apparaît véritablement comme « la plaque tournante des trois métabolismes ».

3) La néo-glycogénèse, réalisée avec les lipides et les protides, est un processus biochimique d'une très grande importance. Par oxydation, les acides gras fournissent du glycogène; l'acide pyruvique est le maillon que l'on retrouve constamment entre les processus lipolytiques et glycogéniques. Par désamination, les acides aminés rejoignent le métabolisme glucidique au niveau de certains de ces chainons intermédiaires : acide α-céto-glutarique, oxalacétique et pyruvique.

4) La cétogénèse peut également être considérée comme un processus essentiel du métabolisme énergétique. Les corps acétoniques sont actuellement interprétés comme des dérivés normaux du métabolisme, fabriqués par le foie à partir des acides gras à nombre pair de carbones et des acides aminés cétogènes.

L'oxydation des acides gras conduit aux corps cétoniques qui, par l'intermédiaire des acides acétique et pyruvique, rejoignent l'acide pyruvique, de telle façon que la cétolyse paraît s'identifier aux processus d'oxydation finale des glucides. La transformation des acides aminés en corps acétoniques est plus complexe, mais elle aboutit aussi aux étapes terminales du cycle métabolique des hydrates de carbone.

5) Inversement, les glucides et les corps acétoniques peuvent se transformer en lipides et en protides. On admet unanimement que la synthèse des graisses est possible à partir des

hydrates de carbone; la mutation des trioses-phosphates donne le glycérol; l'acide pyruvique, par décarboxylation, en présence de phosphothyamine, des acides gras.

Quand à la synthèse des protides à partir des glucides, elle se fait par transamination et amination, les acides oxalacétique, α-céto-glutarique et pyruvique étant les intermédiaires indispensables.

Au total, *l'acide pyruvique se trouve vraiment au carrefour des différents métabolismes,* comme le prouve notre schéma.

Cet acide, étant le principal métabolite au cours de l'oxydo-réduction terminale du glucose, l'étude de ses variations normales et pathologiques dans les organismes apparaît comme fort intéressante.

CHAPITRE II

METHODES DE DOSAGE DE LA PYRUVICEMIE

L'acide pyruvique sanguin est facilement dosable sur le sang total. Différentes techniques ont été proposées, qui dérivent presque toutes de la méthode mise au point par LU en 1939.

Tous les dosages rapportés dans ce travail ont été faits au moyen de la méthode décrite par Mlle A. VINET et M. Y. RAOUL en 1942.

Le principe en est le suivant :

a) Défécation par le sulfate d'alumine (substitué au sulfate ferrique utilisé initialement).

b) Formation des 2-4 dinitrophénylhydrazones des composés cétoniques en présence de 2-4 dinitrophénylhydrazine.

c) Extraction de l'hydrazone de l'acide pyruvique au moyen de l'acétate d'éthyle et séparation des autres hydrazones grâce à sa solubilité dans une solution de carbonate de sodium.

d) Dosage au moyen de l'électro-photomètre de P. MEUNIER, l'hydrazone de l'acide pyruvique donnant en présence de soude une coloration rouge dont l'intensité est facile à apprécier.

Dans leur mémoire, Mlle A. VINET et M. Y. RAOUL ont montré les faits suivants, dont l'intérêt pratique ne saurait échapper :

1) L'acide trichloracétique utilisé par LU pour la défécation du sang ne conduit pas à des dosages reproductibles et ne permet pas de retrouver exactement les quantités ajoutées.

2) Le refroidissement à 0 degré est nécessaire pour empêcher la néoformation d'acide pyruvique et son action est renforcée par le fluorure, qui agit comme anticoagulant; malgré tout, la stabilisation dans ce sens n'excède pas trois heures.

3) Le monoiodacétate est également nécessaire pour inhiber la destruction de l'acide pyruvique.

Dans ces conditions, la méthode de dosage proposée par les auteurs donne des résultats constants. *Il est cependant nécessaire de faire les dosages dans les trois heures qui suivent le prélèvement.*

PRÉCAUTIONS A PRENDRE EN CE QUI CONCERNE LE PRÉLÈVEMENT.

Bien qu'un léger repas ou un exercice modéré ne paraisse pas modifier de façon sensible le taux de l'acide pyruvique dans le sang, il paraît indispensable d'opérer les prélèvements à jeun, le sujet étant au repos depuis une demi-heure.

En effet, comme nous le montrerons dans le prochain chapitre, les ingestions alimentaires et l'exercice physique paraissent influencer notablement le taux de la pyruvicémie. Il est également préférable de n'appliquer le garrot que pendant le minimum de temps.

Le sang doit être prélevé sur fluorure et monoiodacétate de sodium; les tubes doivent être placés immédiatement dans la glace et le dosage doit être effectué dans les trois heures qui suivent le prélèvement.

TECHNIQUE DU DOSAGE.

Prélèvement.

10 cc. de sang sur 20 mg. FNa et 0,2 cc. CH^2I COONa à 10 p. 100, le tube étant refroidi dans la glace.

Défécation.

Mesurer 5 cc. dans un erlenmeyer refroidi de 250 cc. Ajouter 35 cc. d'eau glacée, attendre cinq minutes, ajouter 10 cc.

de sulfate d'alumine à 5 p. 100 et attendre cinq minutes en réchauffant immédiatement. Ajouter 1 gr. de CO^3Ca finement pulvérisé, agiter et abandonner cinq minutes. Chauffer sous réfrigérant jusqu'à ébullition maintenue une minute en agitant. Filtrer.

Dosage proprement dit.

Dans un tube à centrifuger de 30 cc., bouché émeri; mesurer 5 cc. de filtrat et 2 cc. de 2-4 dinitrophénylhydrazine à 0,1 pour 200 cc. de CLH-2N. Laisser dix minutes.

Ajouter 3 cc. d'acétate d'éthyle (agiter énergiquement trois minutes toutes les extractions).

Centrifuger. Décanter la phase aqueuse dans un autre tube et réextraire par 1 cc. d'acétate d'éthyle. Joindre ce dernier aux 3 cc. et extraire par deux fois avec 2 cc. de CO^3Na^2 à 10 p. 100. Laver les couches carbonatées par 1 cc. d'acétate d'éthyle.

Dans la cuve cylindrique de 10 mm. d'épaisseur de l'électrophotomètre de Meunier, verser 1,5 cc. de solution carbonatée et 1,5 cc. d'eau.

Soit n l'absorption de base (écran vert). Faire une seconde mesure avec 1,5 cc. de NaOH N au lieu d'eau. Lire de quinze en quinze secondes pendant deux minutes. Extrapoler à l'instant 0, soit N.

De plus, la même suite de réactions faites sur 5 cc. d'eau au lieu de 5 cc. de sang conduit à une valeur $N' - n' = r$, que l'on détermine une fois pour toutes.

Enfin, l'étalonnage s'obtient en ajoutant des quantités variables d'acide pyruvique dans 5 cc. de sang et l'on calcule le coefficient c, valeur d'une division du tambour en acide pyruvique, dans la cuve dans les conditions du dosage.

Acide pyruvique dans 100 *cc. de sang* =

$$/ N - (n + r) / c \times \frac{4}{1,5} \times 200$$

*
**

Avec cette méthode de dosage, les taux normaux de la pyruvicémie varient entre 0,70 mg. et 1,10 mg. pour 100 cc. de sang total.

CHAPITRE III

TAUX NORMAUX ET VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE L'ACIDE PYRUVIQUE SANGUIN

Dans notre précédent chapitre, nous avons exposé les principales données concernant la méthode de dosage utilisée, les précautions à prendre pour les prélèvements et les taux normaux.

Nous nous contenterons donc de rappeler que le dosage de l'acide pyruvique dans le sang a été mis en œuvre initialement par les médecins anglo-saxons, dans le but de dépister les troubles biochimiques provoqués par la carence en thiamine et d'étudier avec plus de précision le métabolisme glucidique.

Les travaux de PLATT et LU, T.-D. WILLIAMS, KLEIN et ELSOM; BUEDING et WORTIS, STOTZ, FRIEDMANN, entre autres, ont fourni d'intéressantes précisions sur les modifications normales et pathologiques de la pyruvicémie.

Les dosages d'acide pyruvique dans le sang total ont été effectués au cours des recherches exposées au moyen de la méthode de Mlle A. VINET et de M. Y. RAOUL. Les taux normaux varient entre 0,70 et 1,10 mg. pour 100 cc. de sang total. Les valeurs comprises entre 1,10 et 1,20 mg. sont à la limite de la normale, et celles supérieures à 1,20 mg. peuvent être considérées comme anormales.

La pyruvicémie est remarquablement fixe chez le sujet normal, à jeun et au repos. *L'alimentation et l'exercice modifient en effet son taux.* Il s'agit d'un aspect fort intéressant de la question, qu'il importe d'envisager d'une façon précise.

I. — Influence des apports alimentaires sur le taux de la pyruvicémie.

Les recherches de Bueding, Stein et Wortis, de Friedmann, Hangen et Knieciak, ont démontré que les apports alimentaires modifient la pyruvicémie.

Bueding et ses collaborateurs ont mis en évidence l'augmentation *normale* de la pyruvicémie après ingestion de glucose; cette flèche, généralement discrète et passagère, serait particulièrement élevée et prolongée en cas d'avitaminose B^1, mais ne se produirait pas chez les diabétiques, d'où l'intérêt de *l'épreuve d'hyperpyruvicémie provoquée* après administration de glucose, sur laquelle nous reviendrons. Friedmann et son équipe ont surtout étudié l'influence des repas sur la pyruvicémie et la lactacidémie, dosées à différentes heures de la journée chez des travailleurs de laboratoire.

Le tableau 1 reproduit une de leurs expériences, toutes concordantes.

TABLEAU I

Heures	Pyruvicémie	Lactacidémie	Rapport Lactacid./pyruv.	Remarques
8 h. (à jeun, après 15' de repos).	0,94	12,20	13	8 h.-8 h. 15 : petit déjeuner (2 tartines pain beurré, 2 œufs, céréales, lait, crème, fruits).
8 h. 30	1,04	14,30	13,7	
9 h.	1,06	13,70	12	
10 h.	1,26	14,30	13,7	8 h. 30-12 h. : travail
11 h.	1,12	13,60	12	12 h.-12 h. 30 : déjeuner (2 tartines de pain, viande, légumes, salade, lait et beurre. Environ 250 calories).
12 h.	0,77	10,10	13,1	
13 h.	1,29	15,80	12,2	
14 h.	1,35	16,30	12,1	
15 h.	1,24	12	9,7	
16 h.	0,91	10,90	12	13 h.-19 h. : travail
19 h.	0,91	9,60	10,6	

Si des variations notables s'observent d'un individu à l'autre, l'élévation de la pyruvicémie et de la lactacidémie est constante après les repas, atteignant son maximum entre la première et la deuxième heure. Cette augmentation est généralement discrète et passagère; le retour à la normale s'observant à la troisième heure, que le sujet soit au repos ou qu'il déploie une activité normale.

Les résultats des investigations du Docteur MARCHE sont rigoureusement identiques, comme le prouvent les deux exemples que voici :

PYRUVICEMIE (en mg. pour 100 cc. de sang total)

	à jeun	après un petit déjeuner copieux (café + plusieurs tartines pain beurré)		
		1 heure	2 heures	3 heures
Sujet A	0,85	0,91	1,08	0.87
Sujet B	0,80	1,12	1,15	0,96

FRIEDMANN, HAUGEN et KNIECIAK ont dosé comparativement la pyruvicémie, la lactacidémie et la glycémie après un repas riche en glucides. Ils ont constaté une élévation parallèle mais non proportionnelle. Le tableau II reproduit une de leurs expériences.

TABLEAU II

Heures	Glycémie	Pyruvicémei	Lactacidémie	Rapport Lactacid. / Pyruv.	Remarques
12 h.	0,77	0,69	8,50	12,3	Sujet à jeun
13 h.	1,12	1,91	21,30	11,1	Déjeuner 12 h. 05
14 h.	0,73	0,99	12,90	13	
15 h.	0,68	0,54	8	14,8	Travail à partir de 13 h.
16 h.	0,80	0,72	9,80	13,6	
17 h.	0,78	0,62	9,20	14,8	
18 h.	0,71	0,63	8,20	13	

Le Docteur MARCHE a étudié l'évolution de la pyruvicémie et de la glycémie chez plusieurs sujets, après ingestion de 50 gr. de glucose. Nous reproduisons deux exemples montrant leur ascension parallèle :

		à jeun	après ingestion de 50 gr. de glucose			
			1/2 h.	1 h.	2 h.	2 h. 1/2
Sujet G	Pyruvicémie	0,70	0,73	1,15	1,26	1,05
	Glycémie	0,96	1,35	1,22	1,05	1,08
Sujet R	Pyruvicémie	1,01		1,78	0,80	
	Glycémie	0,89		1,25	0,86	

Il s'agit là d'une réponse que l'on peut considérer comme *normale* mais, dans certaines circonstances : diabète, hépatite ictérigène par exemple, on peut observer des réponses différentes dont nous montrerons prochainement l'intérêt.

Dans leur travail, FRIEDMANN et ses collaborateurs ont envisagé également l'action sur la pyruvicémie d'une quantité isocalorique de protides et de lipides (850 calories sous forme de chair de dinde et de beurre). Leurs expériences prouvent que les protéines sont capables d'élever légèrement la pyruvicémie alors que les graisses paraissent sans action immédiate.

En conclusion, chez le sujet normal, la pyruvicémie est légèrement et passagèrement modifiée par les repas. Les glucides paraissent en être responsables, les protides n'intervenant que passagèrement.

II. — INFLUENCE DU TRAVAIL MUSCULAIRE.

De nombreuses recherches ont montré que le travail musculaire, en provoquant leur formation, élève les taux d'acide pyruvique et d'acide lactique dans l'organisme, mais que, dans les circonstances normales, cette élévation est discrète et passagère.

Les expériences de FRIEDMANN, HANGEN et KNIECIAK ont montré que, chez le sujet normal, la pyruvicémie n'est que peu influencée par une activité modérée, qu'il s'agisse d'un travail de garçon de laboratoire ou d'une promenade.

Pour un effort plus intense, tel que la montée d'un escalier, la pyruvicémie et la lactacidémie augmentent légèrement; des variations plus importantes pourraient s'observer chez des sujets carencés en Vitamine B^1 et l'on a proposé un « test de travail » pour déceler les cas de carence (HULSE).

L'influence de l'effort sur l'acide pyruvique sanguin a été étudiée par MM. GOUNELLE et BACHET et Mlle MARNAY. Diverses expériences ont été réalisées :

a) On suspend au bras d'un sujet, debout et immobile, un poids de 13 kgs. On fait une ponction veineuse avant l'épreuve et, laissant l'aiguille en place pendant les deux minutes et demie qu'elle dure, on recueille le sang successivement dans 7 tubes.

Voici les chiffres obtenus au cours d'une telle expérience : 0,84 mg. au départ, puis 0,91 — 0,91 — 1,12 — 1,20 — 1,30 — 1,17 et 1,24.

b) Même expérience, avec une aiguille d'un plus petit calibre, permettant de prolonger l'épreuve pendant six à sept minutes. Les chiffres obtenus sont les suivants :

0,94 mg. au départ, puis 1,05 — 1,10 — 1,27 — 1,26 — 1,47 et 1,47 chez un premier sujet ;

1,08 mg. au départ, puis 0,99 — 1,26 — 1,64 — 1,69 — 1,78, 1,87 et 1,96 chez un second sujet.

c) On suspend au bras d'un sujet, debout et immobile, un poids de 13 kgs et, après l'avoir laissé ainsi pendant 10 minutes, on dose la pyruvicémie, qui est alors de 1,66 mg. Le poids étant abandonné, les prélèvements sont répétés au bout d'une, puis de deux minutes, ce qui donne les chiffres suivants :

1,52 et 1,43.

Un effort physique, modéré et statique, élève donc la pyruvicémie *mais cette augmentation est habituellement discrète et passagère, tout au moins chez le sujet normal.*

Les expériences inédites de M. A. VALETTE plaident dans le même sens. Réalisées sur un groupe de sapeurs-pompiers parisiens au cours de l'hiver 1944-1945, elles comportaient le dosage de la pyruvicémie avant et après une course de 100 mètres en portant un poids de 20 kgs. Dans la majorité des cas, les taux sont notablement plus élevés après la course, se chiffrant entre 1,70 mg. et 2,30 mg.

Récemment, chez 9 sujets, le Docteur MARCHE a réalisé l'épreuve suivante :

Le matin à jeun, prélèvement de sang, puis, l'aiguille étant laissée en place, série de contractions lentes et puissantes de la main; entre la quinzième et la vingtième contraction : nouveau prélèvement.

Les résultats (voir tableau III) prouvent qu'il se produit ainsi, dans la majorité des cas, une légère élévation de la pyruvicémie (cas I à VI) ; on peut observer cependant une absence de réponse (cas VII) ou, au contraire, une réponse anormalement élevée (cas VIII et IX).

De nouvelles recherches permettront peut-être d'expliquer ces anomalies.

TABLEAU III

PYRUVICEMIE (en mg. pour 100 cc. de sang total)

Cas	au départ	après contract.	Données cliniques
I	0,87	1,26	Témoin
II	0,73	1,30	Témoin
III	1,47	1,61	Diabète équilibré
IV	1,29	1,99	Diabète équilibré
V	1,68	1,85	Diabète équilibré
VI	1,54	1,75	Diabète équilibré
VII	1,22	1,26	Diabète au sortir du coma
VIII	0,84	2,06	Tumeur gastrique + œdèmes
IX	0,91	2,30	Bouillaud grave

Nous devons nous rappeler enfin que, dans le but de déceler les effets d'un état convulsif sur la pyruvicémie, MM. GOUNELLE et BACHET et Mlle MARNAY ont pratiqué des dosages avant et après électro-choc. Il est apparu que la crise convulsive provoquée détermine une élévation immédiate, brutale et intense, de la pyruvicémie (jusqu'à 6 milligrammes).

En conclusion, chez le sujet normal, la pyruvicémie est plus ou moins modifiée par le travail musculaire *accru,* mais l'augmentation n'est généralement que discrète et passagère.

La pyruvicémie peut donc être considérée comme une des constantes sanguines ayant un taux normal, fixe à jeun et au repos; son étude à jeun, après administration de glucose, effort, ou injection d'insuline, d'adrénaline, d'hormone corticosurrénale, chez le sujet normal et dans les états pathologiques est certainement pleine d'intérêt.

Sur le plan pratique, il est possible qu'elle permette au clinicien de mieux explorer les fonctions métaboliques de l'organisme. En tous cas, les investigations déjà entreprises chez le hépatiques, les diabétiques, les sujets sous-alimentés ou infectés donnent déjà, comme nous allons le voir maintenant, des résultats fort intéressants et non dépourvus d'utilité pratique

CHAPITRE IV

L'ACIDE PYRUVIQUE SANGUIN CHEZ LES HEPATIQUES

Etant donné le rôle majeur du foie dans la régulation des divers métabolismes et la synthèse des enzymes, en particulier de la co-carboxylase à partir de la thiamine, une étude systématique de la pyruvicémie méritait d'être entreprise chez les hépatiques.

M. MARCHE et Mlle MARNAY la poursuivent depuis plusieurs années. Dans l'important mémoire que M. MARCHE a consacré aux métabolismes vitaminiques chez les hépatiques, en 1945, les premiers résultats de ces recherches sont déjà exposés. Puis, l'année suivante, à la session de Printemps de l'Association d'Etudes physio-pathologiques du Foie et de la Nutrition, 40 dosages effectués chez trente-deux malades sont rapportés, ce qui permet aux auteurs de faire une première étude d'ensemble de la question et d'émettre des conclusions qui ont été confirmées ultérieurement.

Les voici :

1. — *Chez 22 malades ictériques,* deux conclusions s'imposent :

a) Une élévation anormale de la pyruvicémie est de règle chaque fois qu'un ictère se prolonge et que l'état général est mauvais, des valeurs anormales, supérieures à 1,20 mg., étant trouvées chez 17 de ces malades.

b) Cette élévation de la pyruvicémie paraît comporter un pronostic *extrêmement grave lorsqu'elle dépasse* 3 *mg.*

« Dans les trois cas où elle fut observée, les signes d'ictère grave étaient évidents; il s'agissait de malades dans le coma, au seuil de la mort. L'examen histologique montra chaque fois *une atrophie aiguë du foie,* avec disparition presque totale des cellules hépatiques (Docteur THIÉBAUT).

2. — *Chez* 10 *malades non ictériques* :

« Aucune conclusion sérieuse » n'est permise, les auteurs ne trouvant que deux fois des valeurs très anormales, chez un malade ayant un cancer du foie, qui mourut rapidement, et chez un cirrhotique tuberculeux qui mourut quelques semaines plus tard.

Dans un travail plus récent, actuellement sous presse (*Bull. Assoc. Etudes physio-pathologiques du foie,* 1947), M. MARCHE a confirmé ces conclusions, en tenant compte de *70 dosages effectués chez 50 malades.*

Actuellement, nous pouvons réunir *82 dosages effectués chez 60 malades.*

Ils concernent :

1/38 malades ictériques, répartis en 5 catégories :

a) Ictères graves (Tableau IV).

b) Ictères de type catarrhal (Tableau V).

c) Ictères néoplasiques (Tableau VI).

d) Ictères chez des cirrhotiques (Tableau VII).

e) Ictères chez des lithiasiques (Tableau VIII).

2/22 malades anictériques, répartis en 2 catégories :

a) Cirrhotiques (Tableau IX).

b) Hépatites anictériques diverses (Tableau X).

Comme il est facile de s'en rendre compte en parcourant les divers tableaux, ou sont réunis les dosages, les taux d'acide pyruvique dans le sang sont plus souvent élevés chez les malades ictériques et les valeurs les plus élevées s'observent dans les cas les plus graves.

Une étude analytique permet de mieux interpréter ces résultats.

I. — Pyruvicémie des malades ictériques.

D'une façon générale, la pyruvicémie est élevée chaque fois qu'un ictère se prolonge et s'aggrave. Lorsqu'elle atteint une valeur très élevée, le pronostic est toujours défavorable car la mort apparaît comme le terme évolutif dans de tels cas.

a) *Ictères graves* (Tableau IV).

TABLEAU IV

PYRUVICEMIE CHEZ 5 ICTERES GRAVES

Cas	Date	Pyruvicémie (mg. p. 100 cc.)	Diagnostic et évolution
1	10/4/48	6,64	Ictère catarrhal aggravé (quelques heures avant décès)
2	10/12/45	6,50	Ictère catarrhal aggravé (quelques heures avant décès)
3	17/4/46	4,30	Hépato-néphrite aiguë chez une alcoolique (mort surlendemain.)
4	23/10/45	3,08	Ictère catarrhal aggravé (mort le lendemain)
5	7/5/48	1,47	Ictère grave spirochétosique invitamination (ext. hépat.) Evolution favorable
	10/5/48	0,66	
	12/5/48	1,05	

Lorsqu'un ictère prend une allure évolutive maligne, marquée par l'apparition de signes nerveux et d'hémorragies cutanéo-muqueuses, la pyruvicémie est habituellement *très élevée*. Dans quatre cas, où la maladie aboutit rapidement à la mort, l'autopsie révélant une atrophie aiguë du foie, la pyruvicémie atteignit les valeurs les plus élevées qui aient été observées, entre 3.08 mg. et 6,64 mg.

Par contre, au cours d'une leptospirose ictéro-hémorragique maligne qui guérit, la pyruvicémie ne dépassa pas 1, 47 mg. et tomba à 0,68 mg. après deux jours de traitement par l'extrait hépatique, alors que le malade était sorti du coma et semblait devoir guérir.

OBSERVATIONS RESUMEES

Cas 1 :

Homme de quarante ans, hospitalisé en octobre 1947 pour un ulcère duodénal ancien, hémorragique ; au début de novembre, gastrectomie par exclusion ; depuis, se porte parfaitement bien.

Les derniers jours de février 1948, état de malaise, sans fièvre, avec nausées, digestions pénibles et anorexie intense ; le 2 mars, ictère franc avec décoloration des selles ; on porte le diagnostic d'ictère catarrhal. Tout est normal jusqu'au 8 mars au soir ; le malade ressent alors une lassitude extrême et se plaint de céphalée. Le lendemain, à ces signes s'associe un état vertigineux ; on aurait constaté une hémi-parésie droite et un Babinski bilatéral.

Est amené à Cochin le 10 mars dans la matinée, complètement comateux ; la nuit a été agitée, marquée par du délire et une perte totale de la conscience.

A l'examen, coma complet, hypotonique ; Babinski du côté droit ; ictère franc ; foie impalpable ; pôle inférieur de la rate perçu. Quelques éléments de purpura.

Examens complémentaires :

Pyruvicémie : 6,64 mg.
Azotémie : 0,25 g.
Glycémie : 0,80 g.
Cholestérol estérifié : 0,33 g.
Cholestérol libre : 0,55 g.
Cholestérol total : 0,88 g.

Mort le lendemain matin à 6 heures.

Autopsie : suffusions hémorragiques sur tous les viscères. Cerveau très congestionné (vaso-dilatation, piqueté hémorragique, œdème). Foie petit (750 g.), rouge avec des plaques chamois ; l'exa-

men histologique montre une destruction à peu près complète du parenchyme (Docteur THIÉBAUT).

Cas 2 et 4 :

Une femme dans le premier cas, un homme dans le second, présentent les symptômes d'un ictère catarrhal d'allure bénigne. Brusquement, vers le dixième jour de la maladie, l'un et l'autre se plaignent de céphalée, se mettent à délirer, puis tombent dans le coma. Ils meurent en moins de quarante-huit heures, après avoir présenté un état délirant avec signe de Babinski bilatéral.

Dans les deux cas, l'examen anatomique révèle une atrophie jaune aiguë du foie (Docteur THIÉBAUT).

Cas 3 :

Une femme, éthylique avérée (servante de café, prenant un grand nombre d'apéritifs et de digestifs chaque jour), fait une hépato-néphrite aiguë avec fièvre élevée, ictère, oligurie extrême et azotémie, à la suite d'une infection intercurrente. Lorsque le coma s'installe, deux jours avant la mort, la pyruvicémie atteint 4,30 mg. L'examen histologique du foie révèle une atrophie diffuse, destructive, du parenchyme (Docteur THIÉBAUT).

Cas 5 :

Un homme de quarante-cinq ans, alcoolique, présente un état infectieux avec céphalée et myalgies; très rapidement apparaissent des signes méningo-encéphalitiques (raideur, délire et agitation extrême) et un subictère, qui le font admettre dans un service d'agités. L'ictère devient intense, orangé; un herpès considérable, péri-buccal et péri-nasal apparaît ainsi que des épistaxis répétés et du purpura; la diurèse se réduit et l'azotémie monte à 3 g. Le malade est alors passé en médecine, complètement comateux. Malgré la gravité des symptômes, la pyruvicémie est peu élevée : 1,47 mg. On injecte quotidiennement 100 gr. d'extrait hépatique. Dès le lendemain, amélioration manifeste; le surlendemain, le malade est sorti du coma et la pyruvicémie est descendue à 0,66 mg. Evolution favorable, marquée seulement par une

rechute fébrile. Séro-diagnostic positif à *Leptospira ictero-hemorragiae.*

Ces constatations sont extrêmement suggestives. Elles démontrent indiscutablement la valeur pronostique du dosage de la pyruvicémie chez les malades atteints d'ictère grave.

b) *Ictères de type catarrhal* (Tableau V).

Chez seize malades atteints d'ictère de type catarrhal (forme commune de l'hépatite ictérigène), ayant eu une évolution favorable, la pyruvicémie ne s'est élevée au-dessus de 2 mg. que dans un seul cas (ictère catarrhal prolongé, n° 6). Chez huit malades, elle fut supérieure à la normale à un moment de l'évolution (cas 7 à 14, dont trois cas d'ictère catarrhal prolongé).

Chez tous les autres, elle fut normale.

En général, une pyruvicémie élevée s'observa dans les formes où l'atteinte hépatique paraissait sévère et, l'évolution se prolongeant, l'état général se trouvait plus ou moins touché. L'évolution de la pyruvicémie est parallèle à celle de l'ictère. En voici un exemple :

Cas 8 :

Ictère catarrhal prolongé, dont le début remonte à deux mois; état général assez bon; perturbations fonctionnelles manifestes; pyruvicémie : 1,72 mg. Dès que l'ictère pâlit, la pyruvicémie redevient presque normale, à 1,15 mg., sans invitamination ni modification du régime. Deux mois plus tard, la malade étant guérie, pyruvicémie normale à 0,96 mg.

Si l'on tient compte des observations faites chez les malades atteints d'ictère grave, on peut estimer que *le dosage de la pyruvicémie est utile au cours de l'évolution de tout ictère prolongé, son accroissement devant faire réserver le pronostic* et augmenter les doses d'extrait hépatique.

TABLEAU V

PYRUVICEMIE CHEZ 16 ICTERES TYPE « CATARRHAL »

Cas	Date	Pyruvicémie (mg. p. 100 cc.)	Diagnostic et évolution
6	27/12/45	1,52	Ictère catarrhal prolongé (état)
	15/1/45	2,30	
7	23/10/45	1,92	Ictère catarrhal prolongé (début-état)
	2/1/45	1,90	
8	1/10/45	1,72	Ictère catarrhal prolongé (état-déclin-convalescence)
	12/10/45	1,15	
	21/12/45	0,96	
9	18/10/45	1,64	Ictère catarrhal (état)
10	5/12/45	1,50	Ictère catarrhal (état)
11	21/5/46	0,80	Ictère catarrhal prolongé (état)
	25/5/46	1,50	
12	18/3/48	1,47	Ictère catarrhal (déclin)
13	21/4/48	1,33	Ictère catarrhal (état)
14	24/9/46	1,26	Ictère catarrhal (état)
15	29/12/45	1	Ictère catarrhal (état)
16	31/1/45	1	Ictère catarrhal (début)
17	7/5/46	0,97	Ictère catarrhal (début)
18	7/5/46	0,94	Ictère catarrhal (état)
19	28/6/46	0,94	Ictères catarrhal à rechutes (déclin)
20	4/10/45	0,92	Ictère catarrhal (début)
21	12/4/48	0,91	Ictère catarrhal (déclin)

c) Ictères néoplasiques (Tableau VI).

TABLEAU VI

PYRUVICEMIE CHEZ 10 ICTERES NEOPLASIQUES

Cas	Dates	Pyruvicémie	Diagnostic et évolution
22	25/5/46	1,20	*Cancer des voies biliaires propagé au foie.*
	31/5/46	0,84	Après invitamination (B1).
	13/6/46	3,25	Coma terminal (2 j. av. mort).
23	4/6/46	3,16	*Tumeurs multiples à plasmocytes.* Ictère terminal (qq. jours avant décès).
24	25/5/46	2,94	*Cancer du pancréas* (qq. jours avant décès).
25	9/10/45	2,25	*Cancer des voies biliaires.* Etat cachect. (3 semain. av. mort)
26	22/11/45	1,33	*Cancer des voies biliaires.* Mort
	21/12/45	2	qq. jours apr. deuxième dosage
27	13/6/46	1,80	*Cancer du foie.* Ictère récem. apparu.
	20/6/46	1,12	Après invitamination (B1).
28	22/9/45	1,64	*Cancer des voies biliaires.* Ictère récemment apparu.
29	28/1/45	1,40	*Cancer des voies biliaires.* Ictère récemment apparu.
30	2/10/45	1,27	*Cancer des voies biliaires propagé au foie*
	5/11/45	1,27	2e mois
	11/11/45	1,10	3e mois
	11/12/45	0,80	»
	10/5/46	1,10	8e mois
	28/5/46	0,68	»
	19/6/46	0,49	9e mois
31	12/4/48	1,01	*Cancer secondaire du foie.* Ictère récent, discret.

A partir du 6/11/45, invitamination continue (injections de Vitamine B1 et d'extrait hépatique).

L'étude de la pyruvicémie chez les malades ayant un ictère d'origine néoplasique, cancer du pancréas ou des voies biliaires secondairement propagé au foie le plus souvent, montre qu'au début les valeurs ne sont que modérément augmentées. Par contre, à la période terminale, elles atteignent souvent 2 mg. et plus; là encore, l'hyperpyruvicémie apparaît comme un symptôme de mauvais pronostic.

Enfin, dans plusieurs cas, on observe nettement l'influence de l'invitamination sur la pyruvicémie.

d) Ictères chez des cirrhotiques (Tableau VII).

La pyruvicémie n'a été dosée en période d'ictère que chez trois cirrhotiques.

Deux fois les valeurs sont peu élevées et l'évolution immédiate est favorable; chez le troisième malade (cas 32), elle dépasse 2 mg. et la mort survient une semaine plus tard, dans un tableau d'ictère grave avec symptomatologie nerveuse.

TABLEAU VII

PYRUVICOEMIE CHEZ 3 CIRRHOTIQUES AVEC ICTERE

Cas	Dates	Pyruvicémie (mg. p. 100 c.)	Diagnostic et évolution
32	20/11/47	2,10	*Cirrhose maligne* (syndrome ictéro-ascitique) une semaine av. la mort.
33	19/10/45	1,43	*Cirrhose de Laënnec* (syndrome ictéro-ascitique), en voie d'amélioration.
34	17/6/45	1,30	*Cirrhose hypertrophique* (ictère discret et passager).

e) *Ictères chez des lithiasiques* (Tableau VIII).

Sur les quatre malades étudiés, un seul a une pyruvicémie anormalement élevée; il s'agit d'un ictère prolongé, avec mauvais état général (cas 35).

TABLEAU VIII

PYRUVICEMIE CHEZ 4 LITHIASIQUES AVEC ICTERE

Cas	Dates	Pyruvicémie (mg. p. 100 cc.)	Diagnostic et évolution
35	22/11/45	1,70	*Ictère lithiasique prolongé*
36	24/5/46	1,20	*Ictère lithiasique récent*
	28/5/46	1,05	Invitamination (ext. hépatique)
37	29/1/46	1,20	*Ictère lithiasique récent*
38	4/10/45	0,63	*Ictère lithiasique fugace*

II. — PYRUVICÉMIE DES MALADES ANICTÉRIQUES.

Chez les hépatiques anictériques, la pyruvicémie est moins souvent modifiée que chez les malades ictériques.

a) *Cirrhotiques* (Tableau IX).

Parmi les douze cirrhotiques étudiés, un seul a un taux d'acide pyruvique sanguin supérieur à 2,8 mg.; la mort surviendra un mois plus tard (cas 39). Chez un autre, au cours d'une poussée évolutive, nous notons une pyruvicémie à 1,90 mg. qui tombe à 1,20 mg. après trois jours d'invitamination avec le facteur B^1 (cas 40). Tous les autres malades étudiés ont une pyruvicémie légèrement élevée ou normale.

TABLEAU IX

PYRUVICEMIE CHEZ 12 CIRRHOTIQUES ANICTERIQUES

Cas	Dates	Pyruvicémie (mg. p. 100 cc.)	Diagnostic et évolution
39	12/6/46	1,89	Cirrhose de Laënnec
	17/6/46	2,15	(un mois avant la mort)
40	11/1/46	1,90	Cirrhose hypertrophique (poussée évolutive)
	14/1/46	1,20	Invitamination B1 trois jours
	17/6/46	1,30	Stabilisation
41	19/6/47	1,54	Cirrhose de Laënnec
42	25/10/47	1,47	Cirrhose hypertrophique
43	11/12/45	1,30	Cirrhose de Laënnec
44	18/11/47	1,29	Cirrhose hypertrophique
45	20/11/47	1,25	Cirrhose hypertrophique
46	14/1/45	1,20	Cirrhose hypertrophique
47	8/11/45	1,13	Cirrhose de Laennëc récente
48	1/6/43	1,05	Cirrhose cardio-alcoolique
49	5/4/43	0,98	Cirrhose hypertrophique
50	19/6/46	0,70	Cirrhose hypertroph. stabilisée

b) *Hépatites anictériques diverses* (Tableau X).

Dans ce groupe s'intègrent onze malades de types variés : cancers du foie, cirrhose pigmentaire, foies cardiaques, hépatites alcooliques, hépatite amibienne.

Une seule valeur très élevée fut enregistrée, chez un cancéreux ayant un mauvais état général; après un mois de traitement par l'extrait hépatique, le malade était toujours dans

le même état mais sa pyruvicémie était redevenue normale (cas 51).

Nous notons encore des taux anormaux dans un cancer du foie et dans une cirrhose pigmentaire; par contre, les foies congestifs, cardiaques, alcooliques, ainsi qu'une hépatite amibienne subaiguë, n'ont pas de pyruvicémie modifiée (voir le tableau X).

TABLEAU X

PYRUVICEMIE CHEZ 11 MALADES AYANT UNE HEPATITE ANICTERIQUE

Cas	Dates	Pyruvicémie (mg. p. 100 cc.)	Diagnostic et évolution
51	10/1/46	2,06	Cancer du foie
	11/2/46	1	Invitamination (extr. hépatique pendant 1 mois)
52	27/5/46	1,83	Cancer du foie
53	15/11/47	1,75	Cirrhose pigmentaire
54	10/12/45	1,18	Foie cardiaque
55	21/10/46	1,08	Foie cardiaque
56	8/10/45	0,91	Foie cardiaque
57	19/4/48	1,29	Hépatite alcoolique
58	5/3/48	0,94	Hépatite alcoolique
59	2/1/43	0,74	Hépatite alcoolique
60	14/3/44	0,66	Hépatite amibienne subaiguë

***

Cette étude analytique montre clairement que *les valeurs les plus élevées de la pyruvicémie sont le fait des hépatites ictérigènes graves* et qu'*elles ont une fâcheuse signification pronostique;* il suffit pour s'en convaincre, de retenir le fait suivant :

— tous les malades ayant une pyruvicémie supérieure à 3 mg. sont morts dans un délai de quelques jours ou de quelques heures;

— parmi les malades ayant une pyruvicémie supérieure à 2 mg., deux seulement ne sont pas morts dans un délai d'un mois;

— tous les malades ayant une pyruvicémie inférieure à 1 mg., ont guéri ou ont survécu plus d'un mois.

Nous avons recherché s'il existait dans la littérature d'autres travaux sur cette question. Nous n'avons trouvé qu'un travail de DAVIS et BAUER dont les conclusions ne diffèrent pas des nôtres.

En conclusion, la pyruvicémie est très souvent anormalement élevée chez les hépatiques.

Ce trouble biologique est *surtout fréquent chez les malades ictériques,* et nous pouvons conclure :

— quand un ictère se prolonge ou s'aggrave, la pyruvicémie monte;

— quand un ictère s'accompagne de graves lésions hépatiques prévues par l'exploration fonctionnelle du foie ou révélées par l'examen histologique (biopsique ou nécropsique), la pyruvicémie dépasse habituellement 2 mg.;

— quand un ictère prend une allure maligne, s'accompagnant en particulier de signes nerveux, la pyruvicémie est toujours supérieure à 3 mg. *Une seule exception concerne un ictère grave spirochétosique* qui guérit en quelques jours.

Par contre, *dans les hépatites sans ictère,* la pyruvicémie ne se modifie que lentement et tardivement; c'est alors un symptôme de fort mauvais pronostic.

Les renseignements fournis par le dosage de l'acide pyruvique sanguin chez les hépatiques ont *surtout une valeur pronostique : un taux élevé d'acide pyruvique dans le sang est un symptôme fâcheux.* C'est la seule conclusion que l'on puisse affirmer.

D'ailleurs, dans son dernier travail, M. MARCHE s'exprime avec une grande prudence : « Cette étude de la pyruvicémie chez les hépatiques ne saurait permettre des conclusions trop présomptueuses ou trop aventureuses. L'enseignement de nos maîtres et les investigations d'ordre biologique que nous avons poursuivies pendant plusieurs années nous ont appris qu'il ne faut jamais accorder une confiance excessive aux résultats des dosages, et que la clinique est souvent plus expressive. Nous devons reconnaître que, chez la plupart de nos malades, les données de la clinique permettaient, mieux que les épreuves classiques de laboratoire (cholémogramme, cholestérolémie, galactosurie), d'établir un pronostic. Nous devons reconnaître également que le dosage de la pyruvicémie est insuffisant pour trancher le problème diagnostic si délicat de la nature d'un ictère. Nous croyons cependant que ce dosage est utile... Sur le plan clinique, l'hyperpyruvicémie des hépatiques nous apparaît comme le témoin d'un trouble grave du métabolisme; cet avis est aussi celui de DAVIS et BAUER, qui ont fait les mêmes observations. Les taux très élevés nous paraissent avoir une signification pronostique sévère, et leur coïncidence habituelle avec des signes nerveux plus ou moins graves (asthénie, céphalée, myalgies, torpeur et coma) nous paraît digne d'être notée. »

CHAPITRE V

CONSIDERATIONS SUR LES CAUSES DE L'HYPERPYRUVICEMIE DES HEPATIQUES

Dans le précédent chapitre, nous avons montré qu'une augmentation du taux de l'acide pyruvique dans le sang est un symptôme biologique fréquemment observé chez les hépatiques, principalement chez les malades ictériques.

Les valeurs les plus élevées sont atteintes à la phase terminale de l'ictère grave, dans des cas où l'examen histologique du foie révèle constamment une atrophie aiguë du tissu noble. *Il est très probable que l'hyperpyruvicémie est, directement ou indirectement, la conséquence de ces lésions hépatiques.*

On sait en effet que le foie assume la part la plus importante dans la régulation des métabolismes chez les organismes supérieurs. Il stocke le glucose apporté par l'alimentation sous forme de glycogène et le distribue ensuite aux tissus, selon leurs besoins.

Il intervient également de façon primordiale dans la néoglycogénèse à partir des protides et surtout des lipides. Un foie malade est incapable de fixer les substances glucidiques (il nous suffira de rappeler que ce trouble est à l'origine de l'épreuve de la galactosurie fractionnée). En cas d'atrophie aiguë, comme après hépatectomie, l'hypoglycémie témoigne du trouble de la glycogénèse et de la néoglycogénèse.

On s'explique assez mal cependant que des troubles de la

glycogénèse puissent conditionner une hyperpyruvicémie; on est plutôt incité à incriminer un *trouble de la glycolyse.*

Comme nous l'avons souligné dans le premier chapitre de cet exposé, la phase terminale d'oxydo-réduction est une des plus importantes parmi les étapes biochimiques du métabolisme énergétique. *C'est alors qu'apparaît et disparaît l'acide pyruvique.* Or, ainsi que nous l'avons vu, toute une série de réactions enzymatiques intervient alors.

Au terme de la glycolyse anaérobie, la déphosphorylation de l'acide phospho-pyruvique, qui s'opère par fixation directe du groupement PO^{4--} sur l'acide adénylique et permet ainsi la resynthèse de l'acide adénosine triphosphorique (A. T. P.), est l'œuvre des phosphatases et n'est possible qu'en présence d'ions Mg^{++}, activateurs de ces enzymes.

Ensuite, la réduction de l'acide pyruvique en acide lactique n'est réalisée qu'en présence de cozymase (coenzyme I), intervenant comme transporteur d'hydrogène grâce à l'amide nicotinique (Vitamine P. P.) présent dans sa molécule.

Pendant la phase de récupération aérobie, la resynthèse du glycogène à partir de l'acide lactique, comme la dégradation de l'acide lactique, passe par l'acide pyruvique et fait intervenir encore la cozymase et des transporteurs d'hydrogène, dans la constitution desquels on retrouve la riboflavine (Vitamine B^2) et l'acide ascorbique (Vitamine C).

Enfin, l'oxydation de l'acide pyruvique se fait par un processus de carboxylation et de décarboxylation ou interviennent la carboxylase et la co-carboxylase, dont le groupement prosthétique est le pyrophosphate de thiamine (forme active de la Vitamine B^1).

Si ces enzymes font défaut, le métabolisme énergétique se trouve gravement perturbé. Or, comme le Docteur MARCHE s'est appliqué à le démontrer dans sa thèse (x), le foie joue un rôle

---

(1) Jean MARCHE. Recherches sur certains métabolismes vitaminiques. Le dosage de la vitamine A, de l'acide ascorbique et de la nicotinamide dans le sang. Variations physio-pathologiques, signification, déductions pratiques. *Thèse*, Paris, 1947.

fondamental en ce qui concerne l'utilisation des substances vitaminiques, assurant leur fixation et leur transformation en enzymes actifs.

Par exemple, l'épreuve d'ascorbémie provoquée semble bien prouver un défaut de fixation de la vitamine C chez les hépatiques; en ce qui concerne l'amide nicotinique, son stockage par le foie et sa transformation en coenzymes sont considérablement perturbés chez les hépatiques.

Rappelons enfin que des troubles digestifs conditionnant un défaut d'absorption sont habituels au cours de l'évolution des maladies du foie et des voies biliaires. *Aussi la carence d'apport et le défaut d'utilisation se conjuguent chez ces sujets pour déterminer un déficit en enzymes essentiels au déroulement normal du métabolisme énergétique.*

Les perturbations biochimiques qui en sont la conséquence apparaissent à la phase cruciale de ce métabolisme, celle où l'acide pyruvique est le véritable pivôt de toues les réactions. On est en droit d'estimer, dans ces conditions, que l'hyperpyruvicémie des hépatiques est en rapport avec ce déficit enzymatique, d'autant plus que la carence en complexe B (et plus spécialement en facteur B^1) est responsable elle aussi, comme l'ont montré PLATT et LU, d'un accroissement de l'acide pyruvique dans le sang.

A ce propos, il nous paraît utile de rappeler quelques données essentielles concernant le métabolisme de la Vitamine B^1.

Vitamine B^1 *et acide pyruvique.*

Le métabolisme normal de la Vitamine B^1 peut se résumer ainsi :

a) La thiamine, apportée par l'alimentation ou synthétisée par la flore bactérienne du colon (NAJJAR et HOLT), est absorbée par la muqueuse intestinale, par phosphorylation pour TAUBER, par simple diffusion pour la majorité des auteurs.

b) Introduite dans l'organisme, la thiamine est rapidement fixée par les tissus et transformée en co-carboxylase par un

processus de phosphorylation réversible, dont le schéma a été établi par LIPTON et ELVEHJEM et par WEIL-MALHERBE;

une phosphorylase (GREEN et CORI), les granulocytes sanguins (GOODHART et SINCLAIR), une hormone cortico-surrénale (OCHOA et ROSSITER, FERREBIE) présideraient à cette transformation qui, *in vitro,* paraît possible dans tous les tissus. De nombreuses expériences prouvent cependant qu'elle s'opère surtout au niveau de certains organes, qui sont justement les grands consommateurs de co-carboxylase : muscles striés, système nerveux et surtout foie et reins.

Les travaux de GOODHART et SINCLAIR, LOHMAN et SCHUSTER, OCHOA et PETERS, permettent d'attribuer le principal rôle au foie et aux reins, qui assureraient à la fois le stockage et la distribution de la co-carboxylase grâce au processus de la phosphorylation réversible. Selon LEONG, le foie contiendrait la moitié de la charge totale de l'organisme en co-carboxylase. Comme nous le verrons, il joue certainement un rôle de premier plan en ce qui concerne l'activation de la thiamine, qui est très probablement perturbée chez les hépatiques.

Les reins empêchent la thiamine circulante de quitter l'organisme, réabsorbant et fixant sous forme de co-carboxylase les quantités nécessaires pour couvrir les besoins de l'organisme. Par contre, en cas de saturation, l'excès de thiamine est éliminé dans les urines (WESTENBRINCK et GOUDSMIT, MELNICK et FIELD). Le foie et les reins se comportent comme de véritables régulateurs du métabolisme de la thiamine et leur exceptionnelle richesse en co-carboxylase est à rapprocher de leur grande activité physiologique.

Les réserves de l'organisme en thiamine sont peu importantes alors que les tissus sont de grands consommateurs de co-carboxylase. A défaut d'apport vitaminique régulier et suffisant, surtout si la consommation s'accroît du fait de surmenage ou d'une infection intercurrente, ces réserves s'épuisent rapidement.

On doit savoir que la concentration en phospho-thiamine des différents tissus n'est pas identique et qu'elle correspond à leurs besoins fonctionnels.

Les organes les plus riches sont, dans l'ordre :

le muscle cardiaque	2 à 3 γ par gramme
le foie	2 γ par gramme
l'encéphale et les reins	1 » »
les muscles squelettiques	0,5 » »

— Ce sont donc les organes dont le travail physiologique est le plus important et le plus constant qui contiennent le plus de co-carboxylase. Ce sont également les organes qui ont l'activité métabolique la plus intense, et qui, de ce fait, fabriquent les plus grandes quantités d'acide pyruvique et consomment le plus de co-carboxylase.

D'ailleurs, au cours de la carence en thiamine, l'épuisement des réserves tissulaires ne se fait pas aussi rapidement dans les différents organes. Ainsi, le foie, qui contient la principale réserve de l'organisme, en perd les quatre cinquièmes après une semaine de carence. Par contre, le cœur et l'encéphale n'épuisent leur charge que très lentement, comme si ces tissus nobles, après avoir utilisé toutes les réserves du foie et des muscles moteurs, « retenaient avec force les dernières traces d'aneurine ».

Lorsque le cœur et l'encéphale ne peuvent couvrir leurs besoins fonctionnels constants, le déroulement normal du métabolisme cellulaire se trouve interrompu et l'acide pyruvique s'accumule; en même temps apparaissent des troubles fonctionnels de gravité variable. D'ailleurs, au cours du béri-béri expérimental, *l'épuisement de la charge en co-carboxylase, l'accumulation tissulaire d'acide pyruvique et l'apparition des troubles nerveux et cardiaques coïncident remarquablement.*

La Vitamine B^1 joue donc un rôle fondamental dans le métabolisme de l'acide pyruvique et tout trouble du métabolisme de cette vitamine peut le perturber. La carence d'apport est parfois en cause, qu'il s'agisse d'une alimentation déficiente, d'une défaillance de la synthèse intestinale ou d'un trouble de l'absorption. Toutefois, les apports vitaminiques peuvent être suffisants alors que l'utilisation est défectueuse, par exemple en cas de lésions hépatiques conditionnant un défaut de fixation et surtout d'activation.

M. J. MARCHE insiste dans sa thèse sur le fait que le principal intérêt de l'étude des substances vitaminiques vient de ce que ces corps jouent normalement un rôle constant dans le métabolisme cellulaire. De nombreux troubles observés en pathologie humaine sont conditionnés par un défaut d'utilisation des facteurs vitaminiques et, dans de tels cas, la notion de carence d'apport ou d'absorption, ou le test thérapeutique, ne sauraient être exigés comme preuve de l'avitaminose. Ces arguments faisant défaut, seule l'étude biochimique des métabolismes vitaminiques offre un réel intérêt.

Dans cet ordre d'idées, un défaut de transformation de la thiamine en co-carboxylase est très certainement responsable, *pour une part au moins,* des troubles métaboliques, *et en particulier de l'hyperpyruvicémie,* observés chez les hépatiques. D'ailleurs, chez plusieurs malades on a vu la pyruvicémie redevenir normale après invitamination.

Les troubles des métabolismes vitaminiques sont à peu près constants chez les hépatiques; de nombreuses recherches ont été consacrées à cette question, dans tous les pays et spécialement aux Etats-Unis. En France, les publications de M. J. MARCHE fournissent des données précises sur la question; les recherches qu'il a effectuées avec MM. GOUNELLE et RAOUL, en utilisant les dosages vitaminiques dans le sang, sont fort suggestives en ce qui concerne les facteurs A, C et P. P.

La carence en vitamine B^1 chez les hépatiques et les alcooliques a été reconnue il y a déjà fort longtemps. Le rôle de la carence en vitamine B^1 dans le déterminisme des polynévrites alcooliques est bien connue en France depuis les travaux de MM. VILLARET et JUSTIN-BESANÇON et la thèse de P. KLOTZ (Paris, 1937). Les observations américaines de JOLLIFFÉ, COLBERT et JAFFÉ, de WILLIAMS, portant sur d'importantes statistiques, sont tout aussi concluantes.

On a également attribué le principal rôle à cette carence dans le déterminisme de la myocardie des alcooliques, qui ne serait pas différente du cœur béri-bérique. Enfin, toute une série de travaux récents, dont les initiateurs ont été WORTIS et JOLLIFFÉ, tendent à démontrer que l'encéphalopathie alcoo-

lique (syndromes de Korsakoff et de Wernicke) est la conséquence de l'avitaminose B^1. Cette hypothèse avait d'ailleurs déjà été soulevée par SCICLOUNOFF et BROCARD, MARTINOR, NEVEUX et OBREFELD.

Les recherches récentes des pathologistes américains ont également mis en évidence les modifications de la pyruvicémie à jeun et après ingestion de glucose chez ces malades, modifications absolument analogues à celles enregistrées au cours de la carence expérimentale en thiamine.

On se doit de rappeler aussi que les troubles nerveux les plus graves, polynévrite et encéphalopathie, s'observent au cours de l'évolution des cirrhoses malignes graisseuses, souvent alcoolo-tuberculeuses (LEMIERRE et Et. BERNARD). Or, ce sont *ces cirrhoses* qui conditionnent habituellement les troubles métaboliques les plus graves, en particulier l'*hyperpyruvicémie* et aboutissent rapidement à l'ictère grave.

Nous nous devons de signaler enfin les très intéressantes expériences de WILLIAMS et BISSEL. Injectant 15 mg. de vitamine B^1 dans les veines, ces auteurs ont constaté, chez le sujet normal, un accroissement très rapide des taux sanguins de thiamine et de cocarboxylase ; ensuite le taux de thiamine revient très rapidement à la normale, alors que le taux de cocarboxylase demeure élevé pendant plus d'une heure. Au contraire, chez les cirrhotiques, seul le taux de thiamine s'élève, comme si ces sujets étaient incapables de synthétiser la co-carboxylase.

Cette constatation expliquerait la supériorité des résultats thérapeutiques obtenus avec les produits apportant le complexe vitaminique B naturel ou avec l'extrait hépatique.

Le trouble majeur chez les hépatiques serait une impossibilité de fabriquer les enzymes essentiels avec les substances vitaminiques. En ce qui concerne l'hyperpyruvicémie des hépatiques, le défaut de synthèse de la co-carboxylase à partir de la thiamine joue certainement un rôle majeur dans son déterminisme. Il serait cependant aventureux d'affirmer que ce soit le seul trouble biochimique en cause.

Comme nous le montrerons dans un prochain chapitre, un accroissement de la charge sanguine en acide pyruvique est un symptôme fréquent chez les diabétiques; or, il paraît difficile d'incriminer dans ce cas une carence en thiamine ou un défaut de synthèse de la co-carboxylase par le foie.

En réalité, l'hyperpyruvicémie des hépatiques est certainement due en grande partie à des déficits enzymatiques, mais elle traduit plus encore un trouble profond du métabolisme énergétique, ne se manifestant que si les fonctions hépatiques sont gravement troublées; ainsi s'explique, au point de vue clinique, sa fâcheuse signification pronostique (1).

---

(1) Les plus récentes expériences de W.-A. et H.-E. Himwich ont montré que le foie est capable de transformer l'acide pyruvique en glycogène. (*Amer. J. Physiol.*, 148, 323-1947.) Il est possible que le foie malade perde ce pouvoir et que ce soit un des facteurs de l'hyperpyruvicémie des hépatiques.

CHAPITRE VI

CONSIDERATIONS SUR LES MODIFICATIONS DE LA PYRUVICEMIE OBSERVEES EN CLINIQUE, EN DEHORS DES AFFECTIONS HEPATIQUES

Comme nous venons de le montrer, les modifications de la pyruvicémie sont fréquentes chez les hépatiques et la constatation d'un taux très élevé a toujours une signification pronostique fâcheuse.

On peut se demander si ce trouble biologique est véritablement très particulier à ces malades. *A priori,* du fait de la complexité des phénomènes métaboliques intervenant dans l'élaboration et la dégradation de l'acide pyruvique, on est en droit de penser que de nombreuses causes sont capables d'entraîner une surcharge de l'organisme en acide pyruvique et, de ce fait, une hyperpyruvicémie.

***

La carence en vitamine B¹, qui détermine un déficit tissulaire en co-carboxylase et, consécutivement, un blocage du métabolisme de l'acide pyruvique, s'accompagne toujours, lorsquelle est grave, d'une augmentation du taux sanguin d'acide pyruvique. PLATT et LU ont montré que, chez le sujet normal, le taux sanguin des B. B. S. se chiffre entre 2,03 mg. et 4,80 mg., alors que la pyruvicémie oscille entre 0,41 mg. et 1,27 mg. pour 100 cc. de sang total; dans les formes graves

de la carence en vitamine B^1, conditionnant un béri-béri, les valeurs sont toujours beaucoup plus élevées : de 7,7 mg. à 16,1 mg. pour les B. B. S., de 1,29 mg. à 7,47 mg. pour l'acide pyruvique. TAYLOR, WEISS et WILKINS ont confirmé ces constatations, en ce qui concerne les B. B. S.; de leur côté, WILLIAMS, BUEDING, WORTIS, ELSOM et leurs collaborateurs ont noté que non seulement le taux d'acide pyruvique sanguin à jeun est toujours élevé chez les sujets carencés, mais qu'il s'accroît de façon anormale, souvent considérable, chez ces sujets après administration de glucose.

Ce *test de l'hyperpyruvicémie provoquée* après glucose serait l'un des plus sensibles parmi tous ceux qui ont été proposés pour *dépister les carences frustes en vitamine* B^1.

M. MARCHE et Mlle MARNAY n'ont pu étudier la pyruvicémie au cours du béri-béri, cette avitaminose ne s'observant qu'exceptionnellement en France; toutefois, dans une de leurs publications, ils déclarent : « Nous avons pu faire des dosages chez des sujets en état de dénutrition sévère. Les taux de pyruvicémie se sont toujours révélés anormalement élevés; chez cinq malades étudiés, ils se chiffèrent entre 1,60 mg. et 2,60 mg. La sous-alimentation ou le déséquilibre du régime peuvent donc être responsables d'une hyperpyruvicémie ».

*
**

Par contre, au cours de leurs investigations, M. MARCHE et Mlle MARNAY ont étudié les modifications de la pyruvicémie chez de très nombreux malades.

Dans leur publication de 1946, ils déclaraient à ce propos : « Dans la majorité des cas, nous n'avons trouvé que des chiffres voisins de la normale. Les pyruvicémies supérieures à 1,50 mg. apparaissent exceptionnelles et ne sont observées que dans certains cas particuliers : infections aiguës à la période d'état; ou maladies chroniques à un stade avancé de leur évolution ».

Ils rapportaient quelques valeurs élevées :

— 1,96 mg. (orchite gonococcique aiguë et coma azotémique deux heures avant la mort) ;

— 2,17 mg. (pneumonie à la période d'état) ;

— 2,34 mg. (tuberculose pulmonaire grave) ;

— 2,40 mg. (pneumonie à la période d'état) ;

— 2,60 mg. (cancer digestif, quelques jours avant la mort).

Ils concluaient :

« Nous constatons donc que des pyruvicémies supérieures à 3 mg. n'ont été observées que dans des cas d'ictères graves rapidement mortels ».

Au cours des deux dernières années, M. MARCHE et Mlle MARNAY ont étendu leurs recherches à de nouveaux cas. Ils ont observé que des taux élevés d'acide pyruvique sont souvent trouvés dans le sang *chez les malades atteints de toxi-infections graves* et chez *certains diabétiques*.

Les premiers résultats de ces investigations sont exposés dans une publication récente; c'est à ce travail que nous empruntons les données suivantes.

I. — LA PYRUVICEMIE AU COURS DES INFECTIONS ET TOXI-INFECTIONS

M. MARCHE et Mlle MARNAY ont dosé l'acide pyruvique sanguin chez des sujets atteints de diverses maladies infectieuses. Les résultats enregistrés leur permettent de formuler les conclusions suivantes, que nous reproduisons :

a) Toute maladie infectieuse s'accompagnant d'hyperthermie détermine une élévation plus ou moins importante de la pyruvicémie, généralement entre 1,50 mg. et 2,50 mg. Nous trouvons, par exemple, 1,92 mg. chez un scarlatineux, 1,96 mg. chez une orchite blennorragique aiguë, 2,17 mg. à la période d'état d'une pneumonie (et 1 mg. aussitôt après la défervescence).

En général, l'élévation de la pyruvicémie présente un certain parallélisme avec l'hyperthermie et n'est que transitoire.

b) Les modifications de la pyruvicémie au cours des infections suivent l'évolution de la maladie. Nous avons remarqué qu'une pyruvicémie supérieure à 2 mg. s'observe habituellement chez des malades graves.

Nous trouvons, en effet, 2,24 mg. dans une diphtérie maligne, 2,34 mg. dans une tuberculose sévère, 2,40 mg. dans une pneumonie grave et 3,17 mg. dans une scarlatine d'une exceptionnelle malignité. Cette dernière observation mérite d'être résumée :

> Mme F... tombe brusquement malade le 29 novembre 1946 : frissons, hyperthermie à 40, angine atrocement douloureuse ; le lendemain, éruption scarlatiniforme typique, extrêmement intense. La malade est amenée à Claude-Bernard le 1er décembre dans un état grave ; le lendemain, tableau de *scarlatine maligne* (gorge recouverte d'un enduit pultacé épais, éruption rouge vif et ecchymotique, température à 40,5, pouls petit et incomptable, T. A. 9,5, coma avec délire, agitation, catatonie, abolition des réflexes tendineux, Babinski bilatéral).
>
> *Azotémie* 2,30 *g* .*Pyruvicémie* 3,17 *mg.*
>
> Les urines ne contiennent que des traces d'albumine ; le culot urinaire ne contient pas d'hématies ni de cylindres.
>
> Pénicilline-sérum de convalescent-syncortyl-novocaïne-vitamines B1 et C à doses massives.
>
> Guérison.
>
> Le 11 décembre, la malade est prête à sortir. *Pyruvicémie* : 0,77.

L'élévation de la pyruvicémie est donc un symptôme habituel au cours des maladies infectieuses ; il existe un parallélisme entre cette modification humorale et l'intensité des signes généraux.

Au cours des toxi-infections malignes, on doit souligner la coïncidence habituelle des signes nerveux graves d'une part, d'une pyruvicémie et d'une azotémie très élevées d'autre part.

II. — LA PYRUVICEMIE DES DIABETIQUES

Un certain nombre de publications étrangères rapportent les résultats d'études entreprises sur la pyruvicémie des diabétiques. Les recherches de BUEDING et de son école sont particulièrement intéressantes.

BUEDING, WORTIS et FEIN ont d'abord montré que l'ingestion de glucose n'élève pas la pyruvicémie des diabétiques, contrairement à ce qu'on observe chez le sujet normal. Par contre, lorsqu'on y associe une injections d'insuline, une élévation notable se produit alors que, chez le sujet normal, d'après les recherches de BUEDING et GOLDFARB, l'insuline n'élève la pyruvicémie que si de très fortes doses de glucose ont été administrées en même temps.

De leur côté, STOTZ, ROOT et CARPENTER, étudiant simultanément les modifications de la pyruvicémie et du quotient respiratoire chez les diabétiques recevant du glucose, avec ou sans insuline, ont fait les constatations suivantes :

— pyruvicémie et quotient respiratoire ne s'élèvent pas chez les diabétiques recevant seulement du glucose;

— par contre, l'association glucose-insuline les élève notablement.

Enfin BUEDING, FAZEKAS, HENLICH et HIMWICH ont observé que, contrairement à l'animal normal, le chien dépancréaté est incapable d'élever sa pyruvicémie après administration de glucose; une injection associée d'insuline rétablit une situation normale.

Evoquant ses propres recherches sur la pyruvicémie des diabétiques, entreprises récemment et actuellement en cours, M. MARCHE indique qu'on peut déjà retenir les faits suivants :

a) La pyruvicémie des diabétiques, même lorsqu'ils sont équilibrés, est généralement plus élevée que celle des témoins : entre 1,20 et 1,80 mg.

b) La pyruvicémie s'élève lorsque l'acidose survient, en même temps qu'apparaissent les signes cliniques de cette complication et *avant que la réserve alcaline ne soit modifiée.*

L'observation suivante est instructive à ce sujet :

Mme St... Diabète grave, difficile à équilibrer, recevant habituellement 150 unités d'insuline par jour, en deux injections.

Le 17 juillet 1947, coma acidosique, avec réserve alcaline à 9 volumes, nécessitant 2.000 unités d'insuline en douze heures.

Le lendemain matin, 18 juillet, à 11 heures, la malade reste très fatiguée, nauséeuse, oppressée et anorexique; les urines ne contiennent que des traces de sucre et pas d'acétone. Glycémie à 0,86. Réserve alcaline : 63 volumes. Urée : 0,51 g. *Pyruvicémie* : 1,81 *mg.*

Le 21 juillet, à 9 heures du matin, la malade est à nouveau très fatiguée, somnolente, dyspnéique; les urines contiennent du sucre et beaucoup d'acétone. Glycémie : 3,66 g. Réserve alcaline : 67 volumes. *Pyruvicémie* : 2,45 *mg.*

Il faut injecter 160 unités d'insuline en trois heures pour faire disparaître l'acidose. Les jours suivants, la situation se stabilise et, à partir du 24 juillet, l'état général s'améliore : l'appétit revient, la malade se lève; elle reçoit alors le régime standard supplémenté de fruits et 200 unités d'insuline par jour, en cinq injections.

Le 25 juillet, à 8 heures, glycosurie légère, pas d'acétonurie; glycémie : 3,98. *Pyruvicémie* : 1,29 *mg.*

Le 31 juillet, à 8 heures, glycosurie légère, pas d'acétonurie. Glycémie : 3,34. *Pyruvicémie* : 1,26 *mg.*

D'après les renseignements que nous a communiqués le Docteur MARCHE tout récemment, nous sommes en mesure d'affirmer que ces premières conclusions se sont trouvées confirmées au cours de recherches plus étendues et non encore publiées.

***

En conclusion, des modifications de la pyruvicémie peuvent s'observer en dehors des affections hépatiques :

— chez des sujets ayant une carence en vitamine B^1, qu'il s'agisse de carence d'apport ou d'absorption;

— chez des sujets atteints de maladies infectieuses, avec température élevée et signes de toxi-infection;

— chez des diabétiques, principalement lorsqu'ils ont un métabolisme très déséquilibré.

D'une façon générale, un état d'asthénie profonde, physique et intellectuelle, des douleurs musculaires avec souvent une abolition des réflexes achilléens et rotuliens, des troubles nerveux (torpeur, délire, hallucinations) et des troubles cardio-vasculaires (tachy-arythmie, hypotension, collapsus) s'observent en même temps que l'élévation de la pyruvicémie, s'aggravant lorsqu'elle augmente, s'améliorant lorsqu'elle diminue.

Une hyperpyruvicémie est donc, en toute circonstance, le témoin d'un trouble grave du métabolisme cellulaire.

CHAPITRE VII

SYNTHESE

Au terme de cet exposé, il paraît utile de faire une synthèse des faits que nous avons rapportés et commentés.

L'acide pyruvique est un des plus importants parmi les métabolites intermédiaires. Sa concentration dans les tissus, qui dépend de phénomènes cataboliques et anaboliques, peut donc varier en fonction de deux facteurs : production et disparition.

Il y a hyperproduction d'acide pyruvique et augmentation de la pyruvicémie chaque fois que les phénomènes métaboliques manifestent une activité exagérée.

C'est le cas en *période digestive,* lorsque l'organisme doit assimiler rapidement les grands principes et particulièrement le glucose, et les fixer sous forme de glycogène; c'est le cas également pendant les *périodes de grande activité physique,* lorsque le métabolisme énergétique est en action. Les grands producteurs d'acide pyruvique sont d'ailleurs les tissus qui consomment beaucoup d'énergie et dont l'activité est intense et constante : muscles striés, système nerveux, cœur, foie, reins.

Il y a surcharge de l'organisme en acide pyruvique et augmentation de la pyruvicémie chaque fois que le métabolisme normal de ce corps est bloqué.

Normalement, après les repas et l'effort, l'acide pyruvique disparaît rapidement des tissus et la pyruvicémie retrouve son taux normal.

L'acide pyruvique disparaît parce qu'il est en partie dégradé, en partie utilisé pour la resynthèse des principes énergétiques, glycogène en particulier.

Des enzymes importants doivent intervenir constamment pour que ces phénomènes biochimiques se déroulent normalement; la co-carboxylase joue un rôle fondamental et les tissus qui métabolisent le plus d'acide pyruvique sont ceux qui ont la teneur la plus élevée en co-carboxylase.

La carence en thiamine (vitamine B^1) provoque un déficit de l'organisme en co-carboxylase et, de ce fait, une accumulation d'acide pyruvique dans les tissus dont l'activité métabolique est grande; *une hyperpyruvicémie s'y associe.* L'exemple du béri-béri est, à ce point de vue, très démonstratif cliniquement et expérimentalement. Le fait que les troubles neuro-musculaires et cardiaques tiennent la première place au cours de cette avitaminose mérite de retenir l'attention; en effet, ces troubles s'aggravent lorsque la charge en co-carboxylase des tissus s'épuise, cependant que leur teneur en acide pyruvique augmente; ils s'améliorent par contre, sous l'influence de l'invitamination, lorsque la charge en co-carboxylase se reconstitue et que le métabolisme tissulaire de l'acide pyruvique reprend son cours normal. Or, comme M. J. Marche l'a souligné dans une publication récente, les troubles observés chez les sujets ayant un taux élevé d'acide pyruvique dans le sang, ressemblent étrangement à ceux que l'on décrit au cours du béri-béri. Il insiste sur le fait que *l'asthénie*, physique et psychique, est un symptôme constamment observé en même temps que l'hyperpyruvicémie; lorsque celle-ci atteint une valeur très élevée, *supérieure à 3 mg.*, d'autres symptômes sont retrouvés avec une extrême fréquence :

— *musculaires* : asthénie, myalgies, crampes;

— *nerveux* : indifférence, torpeur, délire et hallucinations;

— *cardio-vasculaires* : troubles du rythme, hypotension, collapsus.

Il semble également qu'une élévation de l'urée sanguine puisse apparaître en même temps que l'hyperpyruvicémie,

régressant en même temps qu'elle; elle témoignerait plus d'un trouble métabolique que d'un dysfonctionnement rénal, étant donné l'absence habituelle de signes d'insuffisance rénale.

Ces faits doivent être précisés; ils justifient de nouvelles recherches. Peut-être sera-t-il ainsi possible de définir le syndrome clinique de l'hyperpyruvicémie comme on a défini les syndromes hyperazotémique ou hyperglycémique.

CONCLUSIONS

1) *L'acide pyruvique joue un rôle majeur dans le déroulement normal du métabolisme cellulaire.*

C'est un métabolite intermédiaire que l'on détecte au terme de la glycolyse comme de la cétolyse et au cours de la néoglycogénèse à partir des lipides et des protides; il intervient également dans la resynthèse du glycogène et l'élaboration des graisses et des protides à partir des hydrates de carbone.

L'acide pyruvique mérite donc le qualificatif de « plaque tournante des trois métabolismes », qui lui est communément donné.

2) *L'acide pyruvique est normalement présent dans le sang où son dosage est relativement facile et précis.*

Grâce à la méthode mise au point par Mlle A. VINET et M. Y. RAOUL, dont les principes et la technique sont exposés dans ce travail, la pyruvicémie peut aisément être évaluée en clinique.

3) *Chez un sujet à jeun et au repos, le taux d'acide pyruvique sanguin est remarquablement fixe.*

Il est *normalement* de 0,70 à 1,10 mg. pour 100 cc. de sang total, pouvant être considéré comme l'une des constantes du sang.

Les recherches de M. MARCHE et de Mlle MARNAY, portant sur environ trois cents dosages, toujours effectués en double, permettent d'affirmer que des taux supérieurs à 1,20 mg. peuvent être considérés comme pathologiques, ou tout au moins anormaux.

4) *Chez le sujet normal, la pyruvicémie est légèrement et passagèrement modifiée par les repas.*

Cette hyperpyruvicémie physiologique est provoquée principalement par l'ingestion de glucides.

Normalement aussi, le travail musculaire élève la pyruvicémie, mais cette modification est également discrète et passagère.

Certaines recherches font penser que l'étude de la pyruvicémie après ingestion de glucose ou effort peut avoir un intérêt clinique pour déceler un trouble du métabolisme intermédiaire.

5) *Chez les hépatiques, la pyruvicémie est très souvent anormalement élevée.*

Les modifications sont surtout importantes *chez les malades ictériques* : la pyruvicémie monte quand un ictère se prolonge ou s'aggrave, atteint habituellement *2 mg.* quand un ictère s'accompagne d'importantes lésions hépatiques et dépasse toujours *3 mg.* quand existent des signes d'ictère grave.

Par contre, *dans les hépatites sans ictère,* la pyruvicémie ne se modifie que lentement et tardivement.

L'élévation de la pyruvicémie chez les hépatiques ne permet pas de trancher le problème diagnostique si fréquemment posé de la nature d'un ictère, mais c'est un élément important au point de vue du pronostic : *l'hyperpyruvicémie est un signe certain de gravité;* elle est généralement enregistrée en même temps que des signes nerveux inquiétants (asthénie, céphalée, myalgies, torpeur, coma).

6) *L'élévation de la pyruvicémie chez les hépatiques témoigne d'un trouble grave du métabolisme énergétique, très probablement conditionné par le blocage de certaines réactions enzymatiques.*

Les réactions biochimiques qui mènent à l'acide pyruvique et celles qui assurent sa disparition sont en effet conditionnées par d'importants enzymes, en particulier la co-carboxylase, la cozymase et le ferment jaune.

Or ces enzymes sont fabriqués par le foie avec les vitamines B^1, PP et B^2, qui subissent une véritable activation. Le complexe vitaminique B et l'extrait hépatique sont d'ailleurs capables d'agir sur la pyruvicémie, ce qui justifie leur emploi systématique chez les hépatiques.

7) *La pyruvicémie peut s'élever dans d'autres circonstances :*

Dans les états de dénutrition sévère, primitifs ou secondaires, et au cours du béri-béri, chez les diabétiques (principalement dans les formes sévères, avec dénutrition et acidose), et pendant l'évolution des maladies infectieuses (spécialement dans les toxi-infections malignes).

Dans tous les cas, une pyruvicémie qui ne cesse de s'élever et atteint un taux supérieur à 3 mg. est un symptôme de mauvais pronostic.

8) *L'hyperpyruvicémie est généralement observée en même temps que certains signes cliniques, qui évoluent parallèlement à elle.*

Il s'agit de troubles :

a) *musculaires* : asthénie, myalgies, crampes;

b) *nerveux* : indifférence, torpeur, délire et hallucinations;

c) *cardio-vasculaires* : troubles du rythme, hypotension, collapsus.

Assez fréquemment s'observe aussi une *ascension parallèle de l'urée sanguine,* sans signes d'insuffisance rénale.

L'asthénie neuro-musculaire est un symptôme presque toujours associé à l'hyperpyruvicémie et les injections d'extrait hépatique paraissent agir remarquablement.

Ces recherches préliminaires montrent que le dosage de l'acide pyruvique dans le sang peut avoir un intérêt clinique, spécialement en pathologie hépatique.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
MOLLARET

Vu et Permis d'Imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

AUBEL (E.). — Transformation du glycogène en acide lactique dans le muscle. *Exp. Ann. Biochimie Méd.*, 1939, 1, 158, Masson et Cie édit.

BANGA (I.), OCHOA (S.) et PETERS (R.). — *A. Biochem. J.*, 1939, 33, 1980.

BARRON (E.-S.). — *G. Advances in Ezymologie*, 1943, 3, 1949; Interscience edit., New-York, 1943.

BIGWOOD (E.-J.). — Le mécanisme des réactions d'oxydation dans les organismes vivants. *Exp. Ann. Biochimie Méd.*, 1939, 1, 18, Masson et Cie édit.

BUEDING (E.), WORTIS (H.), STEIN (M.-H.) et JOLLIFFÉ (N.). — *J. Clin. Invest.*, 1941, 20, 441.

BUEDING (E.), WORTIS (H.) et FEIN (H.-D.). — *Amer. J. Med. Sci.*, 1942, 204, 838.

BUEDING (E.), FAZEKAS (J.-F.), HERRLICH (H.) et HIMWICH (H.-E.). — *Science*, 1942, 95, 282 et *J. Biol. Chem.*, 1943, 148, 97.

BUEDING (E.) et GOLDFARB (W.-J.). — *J. Biol. Chem.*, 1943, 147, 33.

BUEDING (E.), STEIN (M.-H.) et WORTIS (H.-J.). — *J. Biol. Chem.*, 1941, 139, 793 et 1941, 140, 697.

BUEDING (E.) et WORTIS (H.). — *J. Biol. Chem.*, 1940, 133, 585.

CHESLER (A.) et HIMWICH (H.-E.). — *J. Biol. Chem.*, 1944, 155, 413.

GRANDE COVIAN (F.). — *Rev. Clin. Esp.*, 1942, 4, 265.

DAVIS et BAUER. — *Arch. Soc. Surg.*, 1944, 48, 185.

DE DUVÉ (Ch.). — Glucose, insuline et diabète. Un volume, Masson et Cie édit., Paris, 1945.

DEUIL (R.). — L'indice chromique résiduel. *Thèse*, Paris, 1941.

ELSOM (K.-S.), LUKENS (F.-D.), MONTGOMERY (E.-H.) et JONAS (L.). — *J. Clin. Invest.*, 1940, 19, 153.

VON EULER, SCHLENK et HOGBERG. — *Upsala Lok. Forch.*, 1939, 45, 301.

FRIEDMANN (T.-E.) et HANGEN (C.-E.). — *J. Biol. Chem.*, 1943, 147, 415.

FRIEDMANN (T.-E.), HANGEN (G.-E.) et KNIECIAK. — *J. Biol. Chem.*, 1945, 157, 673.

GOUNELLE (H.), BACHET (M.) et MARNAY (Mlle C.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1945, 139, 166 et 362.

HENSCHEL (A.), MICKELSEN (O.) et KEYS (A.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. A. Med.*, 1944, 57, 314.

HIMWICH (W.-A.) et (H.-E.). — *Amer. J. Physiol.*, 1947, 148, 323.

JOLLIFFÉ (N.), COLBERT et JAFFÉ (P.). — *Amer. J. Sci.*, 1936, 191, 515.

KLEIN (D.) et ELSOM (K.-S.). — *Amer. J. Med. Sci.*, 1944, 207, 247.

KLEIN (D.). — *J. Biol. Chem.*, 1942, 145, 35.

KLOTZ (P). — *Thèse*, Paris, 1937.

KREBS (H.-A.). — *Advances in Ezymology*, 1943, 3, 191. Interscience edit., New-York, 1943.

LIPMAN (F.). — *Enzymologia*, 1939, 7, 142.

LOHMAN (K.) et SCHUSTER. — *Biochem. Zeit.*, 1937, 294, 188.

LU (G.-D.). — *Bioch. J.*, 1939, 33, 249.

MARCHE (J.). — Recherches sur certains métabolismes vitaminiques chez les hépatiques (vit. A et carotène, amide nicotinique, acide ascorbique, thiamine). *Assoc. Etud. Physio-Path. du Foie et de la Nutrition*, 17 novembre 1945. *Bull.*, 1945, 1, 157.

MARCHE (J.) et MARNAY (Mlle C.). — L'acide pyruvique sanguin chez les hépatiques et plus spécialement chez les ictériques. (*Assoc. Etud. Physio-Path. du Foie et de la Nutrition* (session d'été, 1946). *Bull.*, 1946, 2, 127.

MARCHE (J.). — L'acidose et les troubles du métabolisme de l'acide pyruvique chez les hépatiques. Signification biologique et clinique de la

pyruvicémie. *Assoc. Etud. Physio-Path. du Foie et de la Nutrition*, (session d'été, 1947). *Bull.*, 1947, 3, sous-presse.

MEYER (N.). — *New-York St. J. Med.*, 1945, 45, 1450.

OBREFELD. — *Thèse*, Paris, 1938.

PARAF (A.). — L'acide pyruvique; son intérêt en clinique. *Presse Méd.*, 1943, 51, 543.

PETERS (T.-A.). — *Lancet*, 1936, 1, 1161.

PLATT (B.-B.) et LU (G.-D.). — *Biochem. J.*, 1939, 33, 1525.

POLONOVSKI (M.) et WAREMBOURG (M.). — *Presse Méd.*, 1933.

POLONOVSKI (M.). — Glucose et respiration. *Exp. Ann. Biochimie Méd.*, 1944, 4, 57. Masson et Cie édit.

STOTZ (E.). — Pyruvate metabolism in « *Advances in Enzymology* », vol. V, pp. 129-164. Interscience edit., New-York, 1945.

VINET (Mlle A.) et RAOUL (Y.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1942, 24, 357.

WAREMBOURG (H.). — *Thèse*, Lille, 1931.

WESTERFIELD (W.-W.), STOTZ (E.) et BERG (R.-L.). — *J. Biol. Chem.*, 1942, 144, 657.

WILLIAMS (R.-D.), MASON (H.-L.), POWER (M.-M.) et WILDER (R.-M.). — *Arch. Int. Méd.*, 1943, 71, 38.

WILLIAMS (R.-D.) et SPIESS (T.-D.). — Vitamine B and its use in Medicine. (Mc Millan and Co Edit., New-York, 1938.

WILLIAMS (R.-D.), MASON (M.-L.), SMITH (B.-F.) et WILDER (R.-M.). — *Arch. Int. Méd.*, 1942, 69, 721.

WORTIS (H.) et JOLLIFFÉ (N.). — *New-York St. J. Med.*, 1941, 41, 1461.

WORTIS (H.), BUEDING (E.), STEIN (M.-H.) et JOLLIFFÉ (N.). — *Arch. Neurol. A. Psych.*, 1942, 47, 215.

WORTIS (H.) et BUEDING (E.). — *Tr. Amer. Neurol. A.*, 1940, 66, 90.

R. FOULON, IMPRIMEUR, 29, Rue Deparcieux. — PARIS 14e